



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

**EFFECTO DE LA HIPERINSUFLACIÓN DINÁMICA SOBRE LA
RESPUESTA CARDIOVASCULAR AL EJERCICIO EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR
OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

TESIS DOCTORAL

RAÚL GALERA MARTÍNEZ

2020

CONSECUENCIAS CARDIOVASCULARES DE LA HIPERINSUFLACIÓN DINÁMICA EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

Introducción: Se ha descrito que la mayor limitación para la realización de ejercicio en los pacientes con EPOC es la hiperinsuflación dinámica. El conocimiento acerca de su relación con la respuesta cardíaca al ejercicio es escaso. Nuestros objetivos fueron comparar la respuesta al ejercicio del volumen sistólico (VS) y el gasto cardíaco (CO) entre pacientes EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica y sujetos control, e identificar sus principales determinantes.

Métodos: Se reclutaron 57 pacientes con EPOC sin comorbilidad cardíaca y 25 sujetos sanos. En todos los sujetos del estudio se efectuó una evaluación clínica, pruebas de función respiratoria basales, una tomografía computarizada y una ecocardiografía, entre otras pruebas. Los pacientes realizaron 2 pruebas de esfuerzo progresivo consecutivas con medición de los volúmenes pulmonares dinámicos y una medición no invasiva del gasto cardíaco, volumen sistólico y consumo de oxígeno (VO_2) mediante un método de reinhalación de un gas inerte. Además, se analizaron biomarcadores de inflamación sistémica, estrés oxidativo, reparación/daño tisular, afectación cardíaca e inflamación de la vía aérea.

Resultados: Los pacientes con EPOC mostraban una menor pendiente VS/VO_2 que los sujetos control, mientras que la respuesta del gasto cardíaco fue compensada con un mayor incremento de la frecuencia cardíaca. Los pacientes EPOC con hiperinsuflación dinámica experimentaron una reducción en el VS/VO_2 y el CO/VO_2 comparados con aquellos sin hiperinsuflación. En los pacientes con EPOC el incremento del volumen pulmonar teleespiratorio (EELV) se relacionó con las pendientes de VS/VO_2 y CO/VO_2 , y fue el único predictor independiente de la respuesta cardíaca al ejercicio. Sin embargo, en los modelos de regresión sin el EELV, los niveles de IL-1 β y troponina T cardíaca de alta sensibilidad también fueron identificados como predictores independientes de la pendiente de respuesta cardíaca VS/VO_2 .

Conclusión: la hiperinsuflación dinámica disminuye la respuesta cardíaca al ejercicio en los pacientes con EPOC. Este efecto se relaciona con la inflamación sistémica y el estrés miocárdico pero no con la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



**EFFECTO DE LA HIPERINSUFLACIÓN DINÁMICA SOBRE LA
RESPUESTA CARDIOVASCULAR AL EJERCICIO EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR
OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

TESIS DOCTORAL

RAÚL GALERA MARTÍNEZ

MADRID, 2020

DIRECTORES

FRANCISCO GARCÍA RÍO

RODOLFO ÁLVAREZ-SALA WALTHER



FRANCISCO GARCÍA RÍO, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID Y JEFE DE SECCIÓN DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ Y RODOLFO ÁLVAREZ-SALA WALTHER, CATEDRÁTICO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID Y JEFE DE SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

CERTIFICAN:

Que Don **Raúl Galera Martínez** ha realizado bajo nuestra dirección el proyecto de investigación **“Efecto de la hiperinsuflación dinámica sobre la respuesta cardiovascular al ejercicio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica”**, con el que pretende optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne, a nuestro juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarias para que pueda ser aceptado para su presentación y defensa.

Fdo. Francisco García Río

Fdo. Rodolfo Álvarez-Sala Walther

A mi familia por ser la fuerza que me impulsa día a día

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. D. Francisco García Río, compañero, amigo y mentor en el sentido más amplio de la palabra, por su ayuda, su paciencia y sus sabios consejos, no podría imaginar un mejor director de tesis.

Al Profesor Dr. D. Rodolfo Álvarez-Sala Walther, mi jefe de servicio y codirector de tesis, gracias por aportar otro punto de vista al trabajo y por sus valiosos consejos de estilo.

A mis compañeras de despacho las Dras. Raquel Casitas y Elisabet Martínez Cerón por su ayuda con el trabajo de campo, por el soporte psicológico y por las risas y momentos compartidos.

A mi mujer y mis hijos que me han apoyado en el proceso de redacción de esta tesis y siempre han creído en mí, incluso cuando yo no lo hacía.

A mis padres, hermano y resto de familia por empujarme a mejorar cada día. Para mí sois imprescindibles.

A la Dra. Mar Moreno, del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario La Paz, por brindar su ayuda de forma desinteresada y asesorarnos con los parámetros de función cardíaca.

A las Dras. Isabel Torres y Cristina Utrilla, médicos del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario La Paz, por ser parte imprescindible de este trabajo, grandes compañeras y excelentes radiólogas que, con sus técnicas innovadoras, nos ayudan a conocer mejor la morfología y función pulmonares.

A Carolina Cubillos Zapata, investigadora Miguel Servet de nuestro grupo de IdiPAZ, y a Olaia Sánchez Fraga, del Servicio de Análisis Clínico del Hospital Universitario La Paz, por su ayuda en la determinación de los biomarcadores.

Al Instituto de Salud Carlos III por proporcionarnos la financiación necesaria para realizar este proyecto mediante la concesión de la ayuda PI10/02089.

A todos los integrantes del Servicio de Neumología del Hospital Universitario La Paz-Carlos III-Cantoblanco, en alguna medida un poco de este trabajo es de cada uno de vosotros.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)
2. LIMITACIÓN AL FLUJO AÉREO
 - 2.1. Patogenia
3. HIPERINSUFLACIÓN PULMONAR
 - 3.1. Definición
 - 3.2. Mecanismo
4. COMORBILIDAD CARDIOVASCULAR EN LA EPOC
 - 4.1. Epidemiología
 - 4.2. Factores de riesgo
 - 4.3. Mecanismos fisiopatológicos
 - 4.3.1. Hipoxemia
 - 4.3.2. Desarrollo de aterosclerosis
 - 4.3.3. Interdependencia ventricular
 - 4.3.4. Hiperinsuflación pulmonar

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS
2. OBJETIVOS

III. METODOLOGÍA

1. SUJETOS DEL ESTUDIO
 - 1.1. Grupo EPOC
 - 1.2. Grupo control
2. DISEÑO
 - 2.1. Estimación del tamaño muestral
 - 2.2. Protocolo
 - 2.3. Aspectos éticos
3. PROCEDIMIENTOS Y DETERMINACIONES
 - 3.1. Características antropométricas
 - 3.2. Historia de tabaquismo
 - 3.3. Recogida de datos clínicos
 - 3.4. Determinación de biomarcadores sistémicos y de vía aérea
 - 3.5. Espirometría lenta y forzada
 - 3.6. Pletismografía corporal
 - 3.7. Determinación de la capacidad de difusión
 - 3.8. Medida de fuerza muscular
 - 3.9. Gasometría arterial basal
 - 3.10. Tomografía computarizada torácica
 - 3.11. Registro electrocardiográfico *holter* de 24 horas
 - 3.12. Ecocardiografía transtorácica
 - 3.13. Prueba de la caminata de 6 minutos
 - 3.14. Prueba de ejercicio cardiorrespiratorio

- 3.15. Estimación de parámetros hemodinámicos (reinhalaación)
- 4. VARIABLES ANALIZADAS

IV. RESULTADOS

- 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO
 - 1.1. Características clínicas de los pacientes con EPOC
- 2. COMPARACIÓN ENTRE LOS PACIENTES CON EPOC Y EL GRUPO CONTROL
 - 2.1. Comorbilidad, calidad de vida y actividad física
 - 2.2. Función pulmonar basal
 - 2.3. Tolerancia al ejercicio
 - 2.4. Atenuación del parénquima pulmonar
 - 2.5. Biomarcadores
 - 2.6. Función cardíaca
- 3. HIPERINSUFLACIÓN DINÁMICA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES EPOC
 - 3.1. Características antropométricas y tabaquismo
 - 3.2. Características clínicas
 - 3.3. Función pulmonar
 - 3.4. Tolerancia al ejercicio
 - 3.5. Atenuación del parénquima pulmonar
- 4. IMPACTO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD
- 5. BIOMARCADORES SISTÉMICOS Y DE LAS VÍAS AÉREAS
 - 5.1. Comparación entre subgrupos de enfermos con EPOC
 - 5.2. Relación con la intensidad de la hiperinsuflación dinámica
- 6. FUNCIÓN CARDÍACA
 - 6.1. Carga arrítmica
 - 6.2. Parámetros ecocardiográficos
 - 6.3. Respuesta sistólica del ventrículo izquierdo al ejercicio

V. DISCUSIÓN

- 1. DISCUSIÓN DEL MÉTODO
- 2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

VI. CONCLUSIONES

VII. BIBLIOGRAFÍA

VIII. ABREVIATURAS

IX. APÉNDICE

I. INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

La Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno conocido desde la antigüedad. De hecho, ya en los siglos XVII y XVIII, Bonet y Morgagni, respectivamente, describieron series de casos de pulmones enfisematosos.

La terminología utilizada a lo largo de la historia ha sido variada y, en ocasiones, confusa. Dos importantes reuniones de expertos, el *CIBA Guest Symposium*, en 1959 (1), y el *American Thoracic Society Committee on Diagnostic Standards*, en 1962 (2), definieron los componentes de la enfermedad y constituyeron la base para todas las definiciones posteriores hasta nuestros días. La *American Thoracic Society* (ATS) definió la bronquitis crónica en términos clínicos incluyendo la tos crónica productiva al menos tres meses al año durante al menos dos años seguidos. En cambio, la descripción del enfisema se realizó en términos anatomopatológicos, como un agrandamiento de los espacios alveolares con pérdida de paredes de los mismos. Ninguna de estas definiciones usó criterios fisiológicos (3). Desde entonces, han sido múltiples las propuestas de definición de la enfermedad por parte de diferentes sociedades científicas.

Posteriormente se han planteado otras definiciones dentro de las guías de manejo clínico elaboradas por sociedades científicas como la *European Respiratory Society* (ERS) y organismos como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (4, 5).

En un intento de unificar y homogeneizar la definición y el tratamiento de la EPOC, la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) lanzó la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) cuyas guías se actualizan periódicamente y cuya clasificación de gravedad es aceptada globalmente (6).

En 2012, se publicó la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) - guía española de la EPOC (GesEPOC), en la que esta entidad es definida como una enfermedad caracterizada esencialmente por una limitación crónica al flujo aéreo poco reversible y asociada principalmente al humo de tabaco (7). Para GESEPOC, se trata de una enfermedad compleja, multicomponente, crónica y progresiva, cuyos síntomas principales son la disnea, la tos y la expectoración. Su presentación clínica es muy heterogénea, y dentro de lo que hoy denominamos EPOC se pueden definir diversas formas clínicas o fenotipos con repercusión clínica, pronóstica y terapéutica. La EPOC no es una enfermedad curable, aunque la deshabituación tabáquica es la medida más eficaz para prevenirla y frenar su progresión (7).

La EPOC representa un elevado coste sanitario, constituye la tercera causa de muerte en los países desarrollados según el *Global Burden of Disease Study* (GBD) de 2010 (8) y es la quinta causa de pérdida de años de vida en los países de Europa occidental (9). Datos más recientes procedentes del GBD de 2013 muestran una tendencia descendente hasta ocupar la sexta posición en pérdida de años de vida en nuestro entorno (10). Se han efectuado proyecciones de mortalidad hasta 2030 en las que se prevé un leve descenso de las muertes atribuidas a la EPOC en los países con altos ingresos mientras que en los países con bajos ingresos aumentaría hasta situarse tan

sólo por debajo de la enfermedad isquémica miocárdica, la enfermedad cerebrovascular y la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (11).

Además de su elevada morbilidad, la EPOC posee una tasa de infradiagnóstico muy importante, por lo que supone un problema de salud pública de primera magnitud. Un análisis reciente de los datos provenientes del estudio EPI-SCAN cifra ese infradiagnóstico en España en el 73% y estima la prevalencia de la enfermedad en 2.185.000 personas (12).

2. LIMITACIÓN AL FLUJO AÉREO

La principal característica de la EPOC, como se pone de manifiesto en la definición de GESEPOC o la de GOLD, es la existencia de una limitación al flujo aéreo que no resulta reversible (13).

En general, el parámetro más empleado para definir la limitación al flujo aéreo es la relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) y la capacidad vital forzada (FVC), o FEV_1/FVC , después de la administración de broncodilatadores. Se considera que esta relación se encuentra reducida cuando está por debajo de su límite inferior de la normalidad o percentil 5 de su valor de referencia (14). No obstante, es importante tener presente que la relación FEV_1/FVC es ligeramente mayor en mujeres y disminuye progresivamente con la edad (15).

En un intento de incrementar su reconocimiento y facilitar el diagnóstico de la EPOC, el grupo GOLD propuso en 2001 una definición de EPOC que incluía la limitación al flujo aéreo expresada como una disminución de la relación FEV_1/FVC post-broncodilatador

por debajo del 70% (6). Este punto de corte fijo pretendía ser una aproximación al límite inferior de la normalidad (LIN), especialmente en aquellos países en los que no existieran unos valores de referencia validados. Aunque la relación $FEV_1/FVC < 70\%$ se correlaciona bien con el LIN en edades medias de la vida, infraestima la existencia de limitación al flujo en sujetos jóvenes, especialmente mujeres, y origina una importante sobreestimación en ancianos, por lo que no debe ser considerada como una definición universalmente válida de limitación al flujo aéreo (13).

2.1. Patogenia

Independientemente de la definición que se utilice, la limitación al flujo aéreo está causada por un incremento de la resistencia de la pequeña vía aérea (16), una disminución de la elasticidad pulmonar secundaria a la destrucción del parénquima (17) o una combinación de ambos mecanismos.

En la EPOC, estas alteraciones se atribuyen al daño producido por gases tóxicos y partículas inhaladas durante la vida del paciente. Aunque los contaminantes ambientales pueden contribuir a su aparición, el principal factor de riesgo en las sociedades desarrolladas es el humo de tabaco (18). Estas partículas nocivas actúan sobre el epitelio de las vías respiratorias originando una activación de la respuesta inmunológica.

El epitelio de las vías respiratorias está compuesto por tres tipos de células: células basales, ciliadas y secretoras (células caliciformes). Las células basales desempeñan un importante papel en la adhesión celular, tienen la capacidad de reproducirse y

diferenciarse en respuesta a las agresiones recibidas por el epitelio y generan varias sustancias bioactivas como las citoquinas (19). Las células ciliadas son las más abundantes y su principal función es el aclaramiento del moco mediante el batido de sus cilios (20). Las células secretoras producen la capa mucosa que actúa atrapando las partículas existentes en la luz de las vías aéreas y proporciona protección contra la desecación del epitelio (21). En humanos, existen células secretoras no ciliadas denominadas células Club o células exocrinas bronquiales que regulan la integridad del epitelio bronquiolar por su síntesis de surfactante y antiproteasas específicas, metabolizan compuestos xenobióticos y, además, actúan como células progenitoras de células caliciformes y ciliadas (22).

La respuesta inmune se puede dividir en dos sistemas, el innato y el adaptativo (figura 1). La respuesta de defensa innata del aparato respiratorio comprende el aclaramiento mucociliar y el sistema monocito/macrófago (23). Además, las uniones entre las células del epitelio basal proporcionan una barrera física contra las agresiones externas. La exposición crónica al humo del tabaco ocasiona una disrupción del epitelio que genera una respuesta inflamatoria aguda con la participación de neutrófilos, eosinófilos, células NK (*Natural Killer*) y mastocitos. Estas células liberan una serie de proteasas que contribuyen a la destrucción del tejido y a la aparición de enfisema. Los neutrófilos y los monocitos producen elastasas, catepsina G y proteinasa 3 que degradan componentes de la matriz extracelular (24). Las metaloproteinasas (MMP) se encuentran en los neutrófilos, los macrófagos y las células epiteliales. Entre ellas, destacan las MMP-1, MMP-8 y MMP-13, que degradan el colágeno y proteínas de la membrana basal (25, 26). Las catepsinas S y L son elastasas (27, 28). El aumento de la

secreción de proteinasas unido a la disminución de las antiproteinasas genera un desbalance entre sus actividades y, finalmente, la destrucción del parénquima. Además, algunos de los productos generados por la degradación de la matriz extracelular actúan como quimiocinas, que atraen a más células inflamatorias perpetuando el ciclo de destrucción tisular (29).

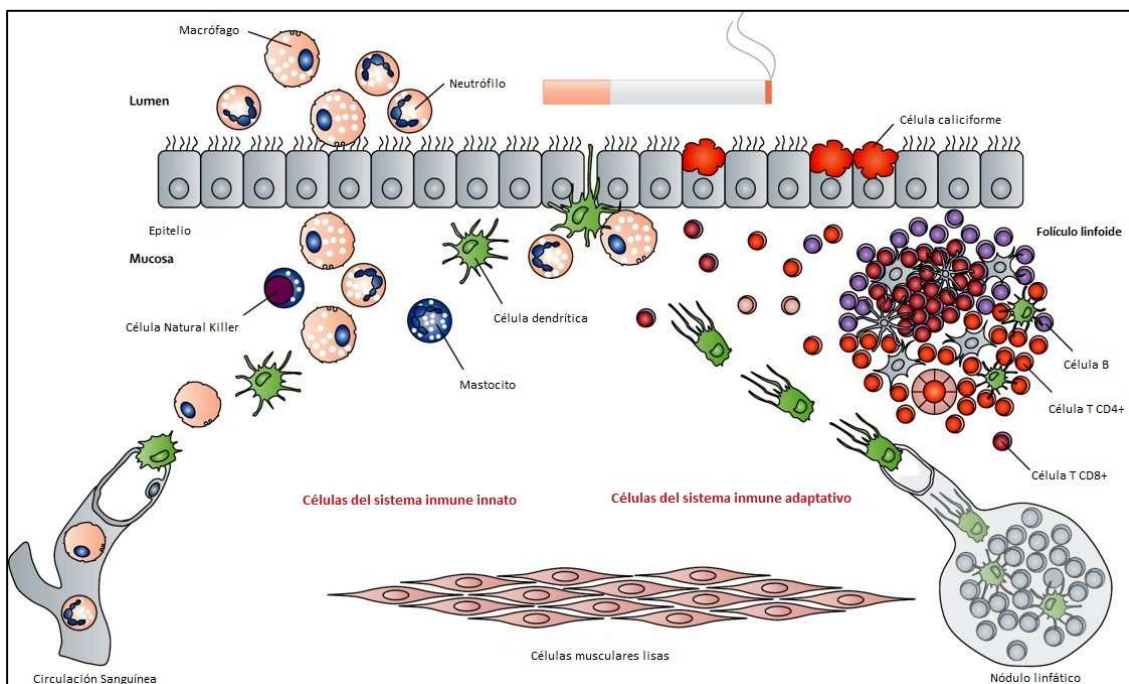


Figura 1. Células implicadas en la respuesta inmune innata y adaptativa en la patogénesis de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El humo del tabaco activa las células epiteliales y las células de la inmunidad innata como los macrófagos, neutrófilos y células *Natural Killer*. Las células dendríticas activadas orquestan las respuestas inmunes adaptativas incluyendo los linfocitos T CD8+ citotóxicos, los T *helper* CD4+ y los linfocitos B, conduciendo al desarrollo de folículos linfoides e inflamación crónica. Modificado de Brusselle GG et al (30)

Algunas quimiocinas que intervienen en la respuesta inmune son la interleucina 8 (IL-8), que participa en el reclutamiento de neutrófilos, y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), producido por macrófagos alveolares, neutrófilos, linfocitos T, mastocitos y células epiteliales, que incrementa la quimiotaxis y migración de neutrófilos (31, 32).

La respuesta inmune adaptativa posee dos componentes, el celular y el humoral, resultando necesaria la presentación del antígeno a los linfocitos para su activación. Desde la superficie del epitelio, los antígenos pueden penetrar a través de células M epiteliales especializadas, que se encuentran en la superficie del epitelio sobre las zonas de tejido linfoide asociado al bronquio (BALT), si el epitelio está intacto, o a través de las zonas de disrupción (33). Estos antígenos son captados por células dendríticas localizadas en la base del epitelio y transportados al BALT o a los nódulos linfáticos regionales (34). En estos nódulos, el antígeno tiene más posibilidades de ser presentado a los linfocitos, siendo este el paso crítico entre la inmunidad innata y la adaptativa.

Los linfocitos T activados migran desde la zona parafolicular al borde externo del folículo linfoide donde se encuentran las células B. Los linfocitos T CD4⁺ liberan una serie de mediadores que estimulan la proliferación de linfocitos B que han sido activados por el mismo antígeno y su migración al centro germinal donde comienzan a sintetizar anticuerpos (35). Estos linfocitos B activados pueden convertirse en células de memoria o generadoras de anticuerpos que vuelven al sitio del daño tisular produciendo inmunoglobulinas IgG e IgM, que pueden neutralizar toxinas extracelulares y contribuyen al proceso de fagocitosis mediante la opsonización (36). Los linfocitos T CD4⁺ tipo Th2 estimulan la producción de IgE mediante la secreción de interleucina 4 (IL-4), mientras que el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y la interleucina 5 (IL-5) estimulan la producción de IgA (37).

El componente celular de la respuesta adaptativa depende de la subpoblación Th1 de los linfocitos CD4⁺. Estas células reconocen el antígeno en la superficie de los

macrófagos y secretan interferón, lo que activa a los macrófagos y destruye las partículas de su interior (38). Las otras células efectoras son los linfocitos T CD8+ citotóxicos, que reconocen las células infectadas por organismos intracelulares y las eliminan mediante la introducción de granzimas en su citoplasma a través de unas moléculas denominadas perforinas (38). Una vez dentro del citoplasma, las granzimas activan unas enzimas denominadas caspasas, que provocan la apoptosis celular (39).

Se sabe que las sustancias presentes del humo del tabaco generan radicales libres y que, además, el metabolismo oxidativo en el epitelio bronquiolar y alveolar de otros compuestos, especialmente el sistema citocromo p450 inducible, ocasiona una mayor cantidad de los mismos (40). Estos radicales libres originan daño tisular mediante modificaciones de las moléculas de la matriz extracelular, que las harían más sensibles a las proteasas, causan infiltración neutrofílica, alteran la proliferación celular o la reparación alveolar y modulan la respuesta inmunitaria e inflamatoria a través, sobre todo, de dos factores de transcripción: el factor de transcripción κB (NF- κB) y la proteína activadora 1 (PAI-1), mediadores intracelulares críticos en la cascada inflamatoria (41).

Los pulmones de los fumadores reciben una exposición repetitiva a los gases tóxicos y partículas procedentes del humo del tabaco, lo que promueve una respuesta inflamatoria que implica un aumento de la génesis de moco, disminución del aclaramiento mucociliar y pérdida de la integridad de la barrera epitelial (42). En los pacientes con bronquitis crónica, se ha observado una hipertrofia de las glándulas mucosecretoras con inflamación principalmente neutrofílica lo que, unido al depósito de colágeno en las paredes bronquiales, da lugar a un engrosamiento de estas (43, 44).

Además, con la progresión de la enfermedad se pierde la normal esterilidad de las vías respiratorias bajas (45), que, en combinación con los mecanismos anteriormente mencionados, predispone a estos pacientes a sufrir una mayor tasa de infecciones respiratorias.

A lo largo de las últimas décadas, se ha acumulado evidencia que demuestra que el lugar primordial donde se desencadena la obstrucción bronquial es en las pequeñas vías aéreas (aquellas menores de 2 mm de diámetro) (46). Éstas proporcionan aproximadamente el 10-15% de la resistencia total del aparato respiratorio (16), por lo que las alteraciones que se dan a ese nivel pueden permanecer silentes durante muchos años.

En la actualidad, se manejan dos teorías para explicar cómo se originan las lesiones enfisematosas (figura 2) (47). La primera de ellas atribuye a la inflamación que se produce en los sacos acinares, la destrucción de las paredes alveolares y de las fibras elásticas de tejido conectivo que unen al acino con las vías aéreas terminales, lo que ocasiona el colapso del bronquiolo y su obstrucción (46, 48). Sin embargo, trabajos más recientes basados en la combinación de tomografía computarizada y estudios morfométricos han sugerido que la inflamación inicial se aparecería a nivel de los bronquiolos terminales, causando un engrosamiento de las paredes, obstrucción, estiramiento de las fibras elásticas y, en última instancia, su ruptura. Esta pérdida de soporte condicionaría el repliegue y la posterior destrucción de las paredes alveolares (49).

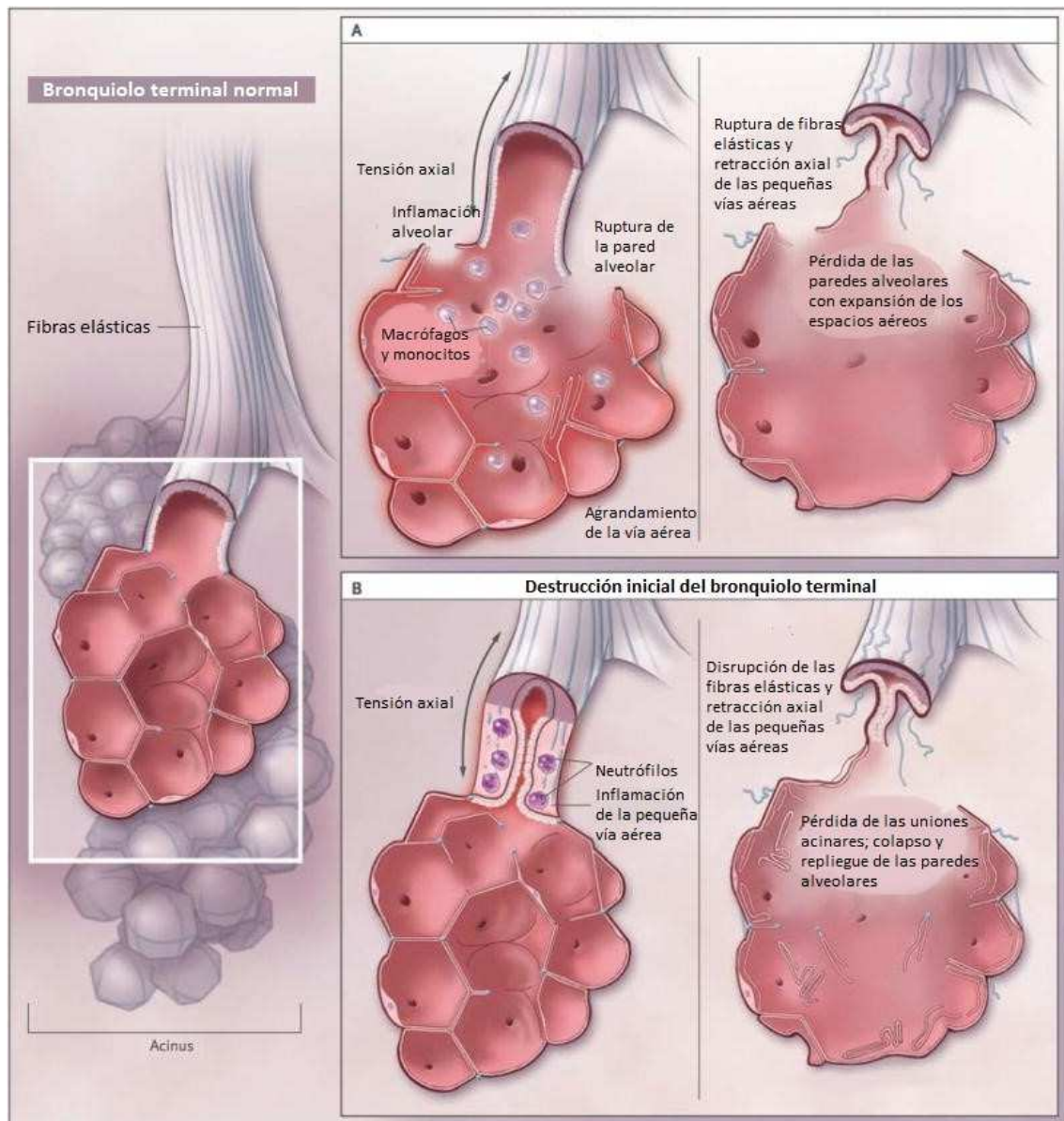


Figura 2. Dos modelos que explican la etiología del aumento de espacios aéreos en el parénquima pulmonar en la EPOC. Modificado de Mitzner W (47)

Algunos autores también sugieren que la acumulación de moco produce la obstrucción de estas pequeñas vías aéreas, puesto que existe una relación entre la cantidad de moco presente en la luz bronquial y la gravedad de la EPOC (50).

Además de la hipersecreción mucoide, en el desarrollo de la enfermedad se originan otras alteraciones que reducen la luz bronquial y, por tanto, aumentan la resistencia de la vía aérea. Así, por ejemplo, la activación de los fibroblastos promueve la

acumulación de tejido conectivo en la capa adventicia, disminuyendo su luz (51), efecto que se puede ver potenciado por la contracción del músculo liso bronquial en los pacientes con hiperrespuesta bronquial añadida (52). Además, la inflamación que se origina en el compartimento adventicio puede destruir las uniones con los alveolos circundantes, perdiendo su función de soporte (53).

La destrucción enfisematosa del parénquima pulmonar condiciona una pérdida de la retracción elástica (54). Por tanto, el enfisema se describe como una dilatación y destrucción del tejido pulmonar distal a los bronquiolos terminales, que genera un colapso dinámico de la vía aérea por la pérdida de los tejidos de soporte y que ocasiona una alteración en la transferencia de los gases debido a la destrucción del parénquima (55).

3. HIPERINSUFLACIÓN PULMONAR

3.1. Definición

En un gran número de pacientes con EPOC, la limitación al flujo aéreo y la pérdida de retracción elástica del pulmón condicionarán la aparición de hiperinsuflación pulmonar a lo largo de la evolución de la enfermedad (56). Esta alteración puede ocurrir en reposo, por lo que se denominará hiperinsuflación estática, o durante el ejercicio (hiperinsuflación dinámica). La presencia de hiperinsuflación pulmonar contribuye de forma importante a la aparición de la disnea (56, 57), principal síntoma de la enfermedad, y, como se mencionará más adelante, también podría influir sobre la morbimortalidad de la EPOC.

Durante la respiración a volumen corriente, el pulmón retorna a su nivel basal de inflación, que se denomina capacidad residual funcional (FRC) o volumen pulmonar al final de la espiración (EELV), según si la medida se realiza en reposo o durante el ejercicio (58). En sujetos sanos, este volumen representa el punto de equilibrio entre la retracción elástica pulmonar y la de la caja torácica, mientras que los músculos respiratorios se encuentran en reposo (59).

La hiperinsuflación estática se define como una elevación por encima de sus límites de la normalidad de la FRC en reposo, mientras que se considera que existe hiperinsuflación dinámica cuando se detecta un incremento del EELV durante el ejercicio (figura 3) (58, 60). La mayoría de los pacientes con EPOC muestran algún grado de hiperinsuflación pulmonar, que a menudo no se aprecia en las exploraciones funcionales habituales (56).

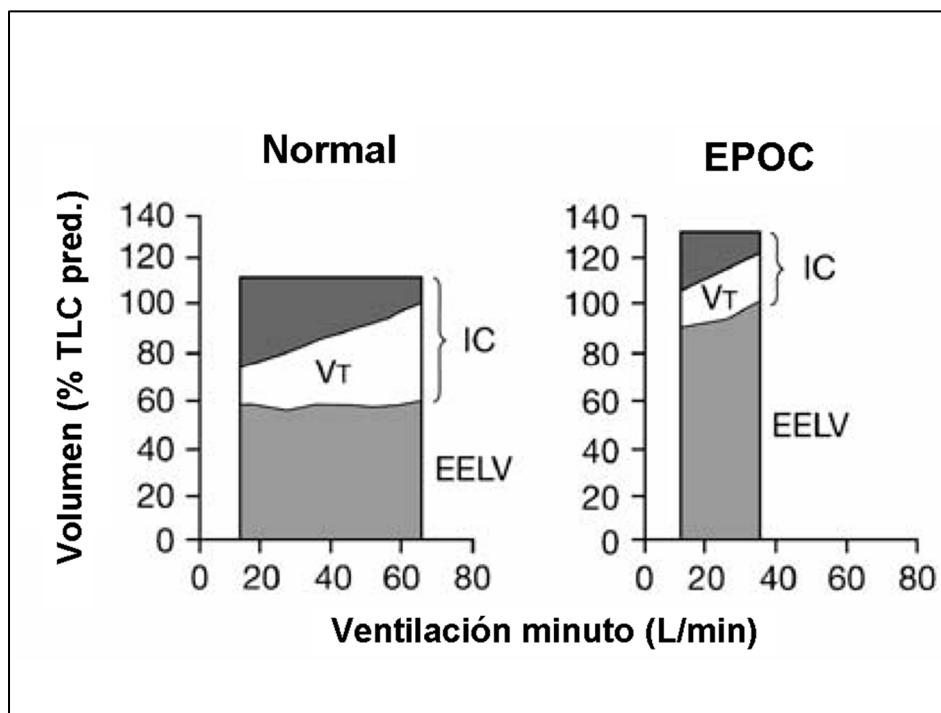


Figura 3. Cambios dinámicos en los volúmenes pulmonares durante el ejercicio en sujetos sanos y pacientes con EPOC. Abreviaturas: TLC=capacidad pulmonar total; VT=volumen corriente; IC=capacidad inspiratoria; EELV=volumen pulmonar teleespiratorio. Modificado de O'Donnell DE et al (56)

3.2. Mecanismo

La hiperinsuflación estática se debe a la pérdida de elasticidad del parénquima pulmonar asociada a la destrucción enfisematosa del mismo. Esto provoca una disminución de la retracción elástica pulmonar, que conduce a un desequilibrio entre las fuerzas que tienden a colapsar el pulmón y las que tratan de expandir la caja torácica, favoreciendo a estas últimas (figura 4) (61). Para contrarrestar esta pérdida de retracción pulmonar y tratar de restaurar el equilibrio, se produce un incremento del volumen pulmonar, aumentando la FRC.

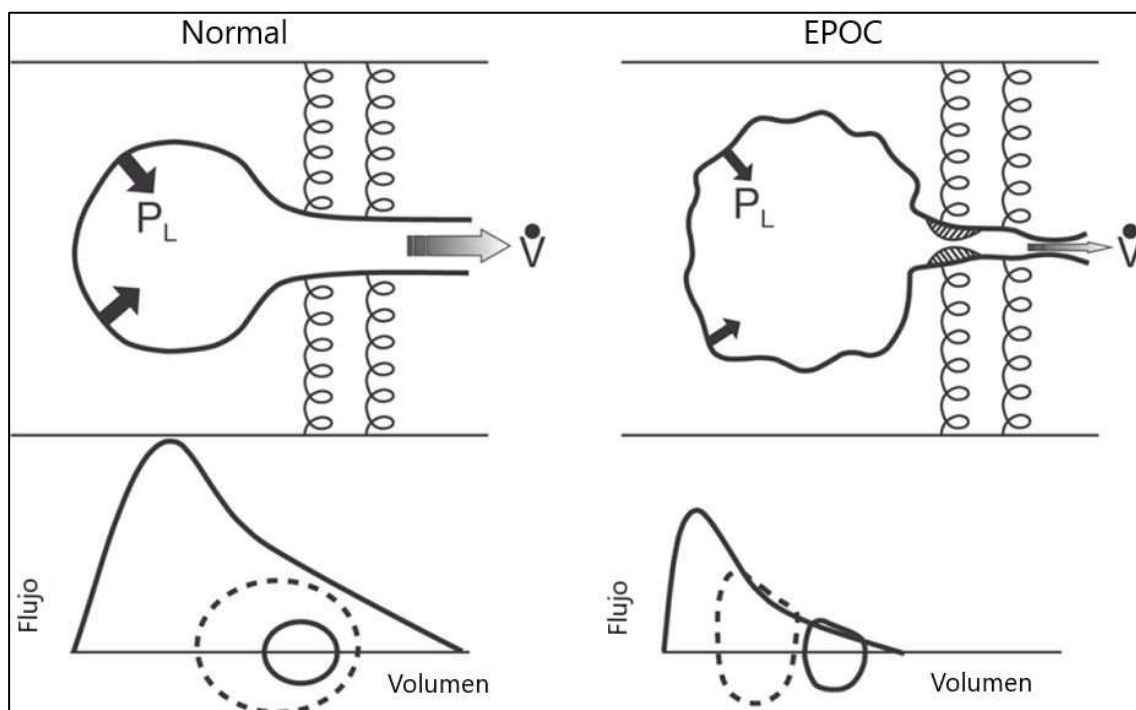


Figura 4. Representación esquemática de cómo la vía aérea periférica atrapa aire durante la espiración en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), favoreciendo el desarrollo de hiperinsuflación estática. P_L = presión transpulmonar, V =ventilación. Modificado de O'Donnell DE y Laveneziana P (61)

La hiperinsuflación estática sólo se observa en los estadios más avanzados de la enfermedad y es fácilmente reconocible a través de la medición de la FRC en reposo por pletismografía (62), aunque también puede estimarse a partir del registro de la capacidad inspiratoria en una espirometría lenta (63).

Por el contrario, la hiperinsuflación dinámica puede verse en cualquier nivel de gravedad y es más difícil de identificar (64). Se produce cuando el paciente comienza un ciclo respiratorio antes de haber espirado completamente, lo que ocasiona un cierto atrapamiento aéreo que aumenta con cada respiración (figura 5) generando una presión positiva al final de la expiración (*PEEP*) similar a la que se da en los pacientes tratados con ventilación mecánica en las unidades de cuidados intensivos (65). En la hiperinsuflación dinámica, el incremento del EELV es transitorio, retornando a la normalidad con el reposo, cuando se recupera el tiempo espiratorio (66).

La aparición de hiperinsuflación dinámica depende del flujo espiratorio y de los tiempos respiratorios. En los pacientes con EPOC, existe una limitación al flujo aéreo debido al estrechamiento de la vía aérea que condiciona un aumento de la constante de tiempo para el vaciado de las numerosas unidades alveolares. En estadios precoces de la enfermedad, el flujo espiratorio puede ser suficiente para completar la exhalación durante el reposo cuando la frecuencia respiratoria es baja. En cambio, cuando hay una mayor demanda respiratoria, como sucede durante el ejercicio y las agudizaciones, se aumenta el volumen corriente y la frecuencia respiratoria para adaptarse a las mayores necesidades ventilatorias, reduciendo el tiempo espiratorio y produciendo hiperinsuflación del pulmón. En pacientes más graves, con hiperinsuflación estática establecida, la menor capacidad inspiratoria disminuye la

posibilidad de aumentar el volumen corriente y, por tanto, la respuesta al incremento de la demanda respiratoria es un aumento aún mayor de la frecuencia respiratoria. Esto les hace caer en una espiral en la que el mayor atrapamiento aéreo aumenta la frecuencia respiratoria, lo que a su vez genera más atrapamiento, comprometiendo la capacidad para incrementar la ventilación ante un aumento de la demanda ventilatoria.

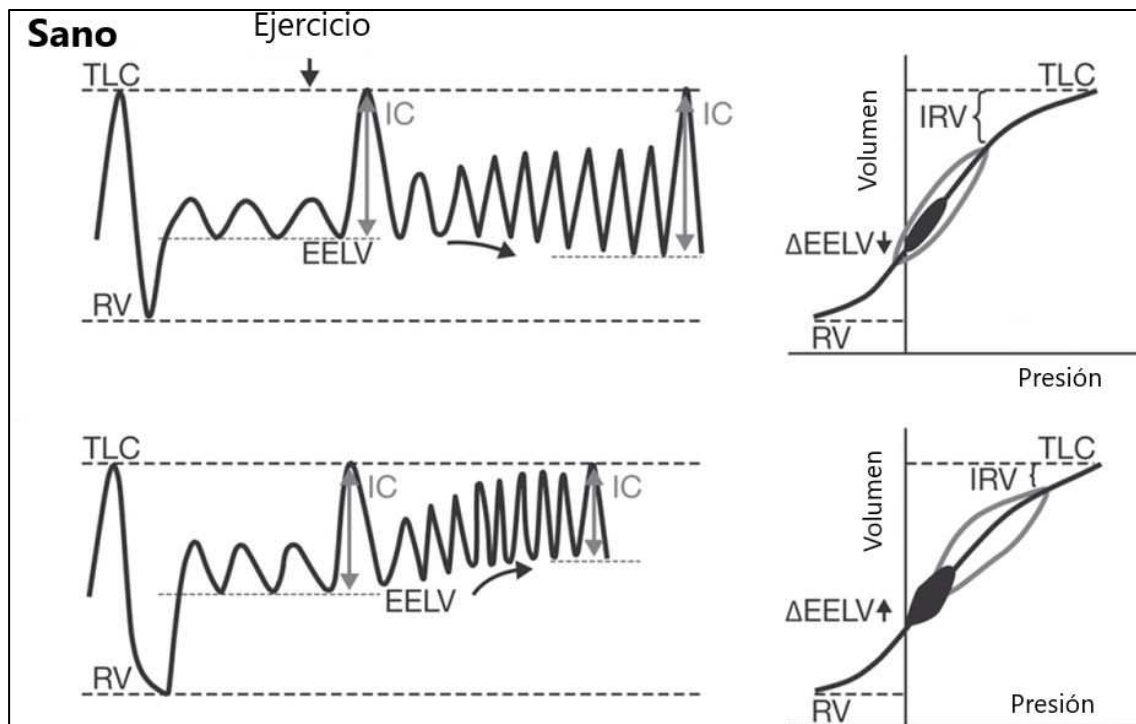


Figura 5. Volúmenes pulmonares en reposo y durante el ejercicio en sujetos sanos y en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En los pulmones normales, el volumen pulmonar al final de la espiración (EELV) permanece relativamente constante durante el ejercicio mientras que el volumen corriente aumenta y la capacidad inspiratoria (IC) se mantiene. Los pacientes con EPOC presentan un EELV mayor y una menor IC. Durante el ejercicio, al incrementarse la ventilación, el EELV aumentado (hiperinfluación dinámica) empuja el volumen corriente hacia la capacidad pulmonar total (TLC), donde la expansión pulmonar es limitada debido a la mayor presión de retracción elástica del pulmón. Por tanto, la IC disminuye y la respiración se hace tan limitada que los pacientes deben cesar su actividad. RV= volumen residual, IRV= volumen de reserva inspiratoria. Modificado de Thomas M et al (67)

4. COMORBILIDAD CARDIOVASCULAR DE LA EPOC

La EPOC se asocia a múltiples comorbilidades (Figura 6), de las que las más importantes, tanto por impacto como por frecuencia, son las enfermedades cardiovasculares, principalmente la hipertensión arterial, la insuficiencia cardiaca, la cardiopatía isquémica, y las arritmias (68). La relación entre la EPOC y las enfermedades cardiovasculares es compleja ya que comparten factores de riesgo comunes, como la edad y el tabaco. Aunque se han descrito mecanismos como la inflamación sistémica que podrían explicar su asociación, aún no se han identificado claramente las causas de la misma (69).

4.1. Epidemiología

La EPOC y la hipertensión arterial son dos crecientes problemas de salud pública en la población general, de forma que, a menudo, coexisten en el mismo paciente. De hecho, la hipertensión es la comorbilidad más frecuente en los pacientes con EPOC llegando a confirmarse en más de un 50% de los mismos (70). De forma inversa, en un estudio de cohortes de pacientes hipertensos sin diagnóstico previo de EPOC, se encontró que un 16% tenía limitación al flujo aéreo (71), prevalencia ligeramente superior a la descrita en la población general (12).

Tanto la EPOC como la insuficiencia cardiaca son enfermedades muy frecuentes y con una importante morbimortalidad. Se ha demostrado que la prevalencia de EPOC también resulta significativamente superior en los pacientes con insuficiencia cardiaca que en la población general (20% vs. 13%; $p=0,001$) (72).

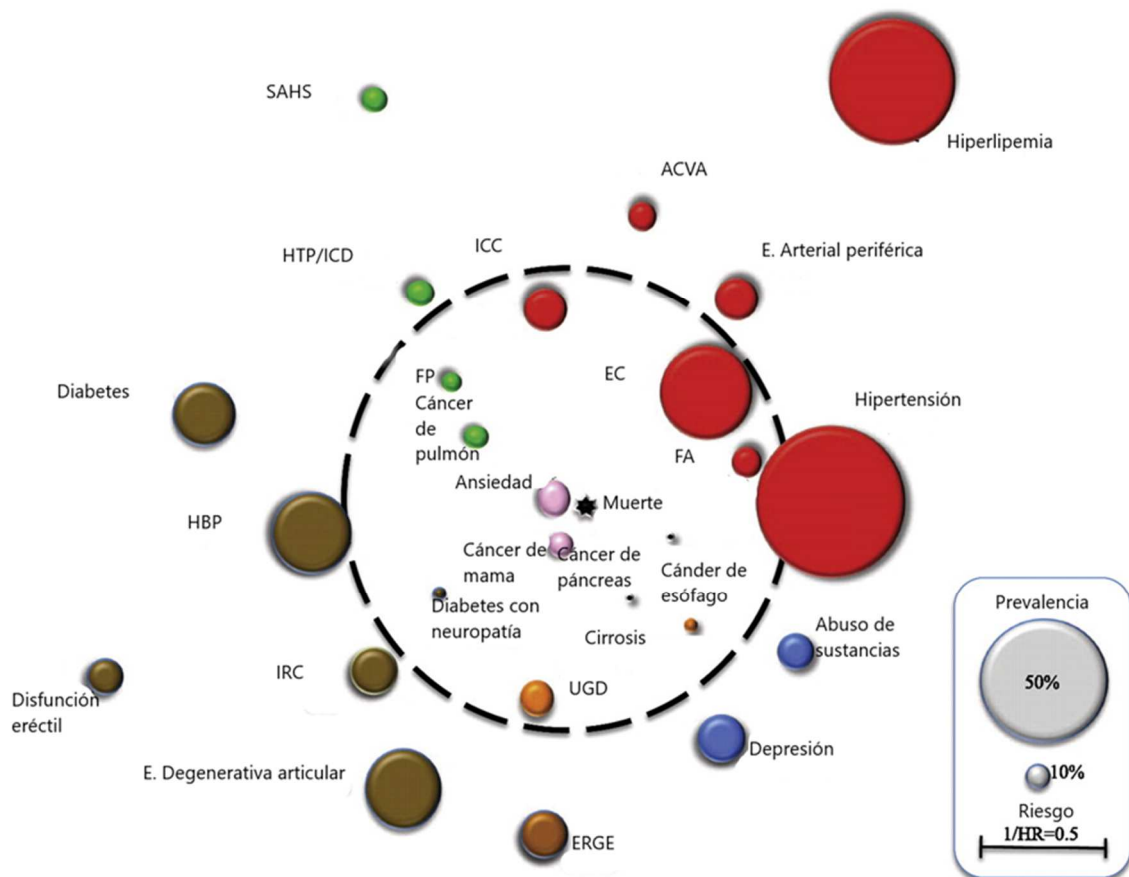


Figura 6. El “comorbidoma” es la expresión gráfica de las comorbilidades más prevalentes en la cohorte BODE de pacientes con EPOC. El área del círculo se relaciona con la prevalencia y la distancia al centro se relaciona con la fuerza de la asociación entre la enfermedad y la mortalidad. Los colores de las burbujas representan grupos de enfermedades relacionadas. En el caso que nos ocupa, las enfermedades cardiovasculares están representadas en rojo. ACVA=accidente cerebrovascular agudo; EC=enfermedad coronaria, ICC=Insuficiencia cardíaca congestiva; FA=fibrilación auricular; SAHS=síndrome de apnea-hipopnea del sueño; HTP=hipertensión pulmonar; ICD=insuficiencia cardíaca derecha; FP= fibrosis pulmonar; HBP=hipertrofia benigna de próstata; IRC= Insuficiencia renal crónica; UGD=úlceras gastroduodenales; ERGE=enfermedad por reflujo gastroesofágico. Modificado de Divo M et al (70)

La insuficiencia cardíaca en cohortes de pacientes con EPOC varía del 5,3 al 24,4% (73-76). La disparidad de los datos resulta más acusada dependiendo de si los pacientes incluidos eran ingresados, ambulatorios o procedían de bases de datos poblacionales. Estas diferencias se deben en gran parte a que los pacientes con insuficiencia cardíaca significativa tienen mayor probabilidad de ser ingresados (77), mientras que en los pacientes con EPOC estable la búsqueda de comorbilidades suele ser menos exhaustiva, así como a la dificultad del diagnóstico de insuficiencia cardíaca en algunos

pacientes con EPOC e hiperinsuflación (pobre ventana acústica y enmascaramiento de signos de afectación cardíaca en la radiografía de tórax) (78).

Georgiopoulou W et al. (79) llevaron a cabo un estudio prospectivo y longitudinal sobre 2.125 pacientes sin diagnóstico previo de enfermedad cardíaca ni respiratoria. Durante el periodo de seguimiento (mediana de 9,4 años), 68 de los 350 (19%) pacientes con una función pulmonar basal alterada desarrollaron insuficiencia cardíaca, mientras que tan sólo lo hicieron 172 de los 1.775 pacientes con función pulmonar normal (*hazard ratio* [HR] 2,31; intervalo de confianza al 95% [IC 95%] 1,74-3,07; $p < 0,001$) (79). Esta asociación persistía después del ajuste para otros factores de riesgo de insuficiencia cardíaca, como el índice de masa corporal, el hallazgo incidental de cardiopatía isquémica o los marcadores de inflamación IL-6, TNF- α y proteína C reactiva (HR ajustada 1,83; IC 95% 1,33-2,50; $p < 0,001$) (79). Además, los parámetros espirométricos FVC y FEV₁, expresados como porcentaje con respecto a su valor de referencia, se asociaban de forma lineal con el riesgo de insuficiencia cardíaca (HR 1,21; IC 95%, 1,11-1,32 y 1,18; IC 95% 1,10-1,26 por cada 10% de disminución en el porcentaje de FVC o FEV₁, respectivamente; ambos $p < 0,001$). Estos hallazgos eran consistentes en los diferentes subgrupos de sexo y raza, así como para distintos niveles de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (79).

Aunque la mayoría de los trabajos se dirigen a la alteración de la función sistólica, también algunos han evaluado la disfunción diastólica en los pacientes con EPOC. Por ejemplo, Barr RG et al. (80) demostraron que un aumento de 10 puntos en el porcentaje de enfisema radiológico se relacionaba linealmente con una reducción del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (- 4,1 ml; IC 95% -3,3 a -4,9; $p < 0,001$),

del volumen sistólico (-2,7 ml; IC 95% -2,2 a -3,3) y del gasto cardiaco (-0,19 l/min; IC 95% -0,14 a -0,23; $p<0,001$).

Funk GC et al. (81) observaron que la relación entre la onda de llenado precoz del ventrículo izquierdo y la onda de contracción de la aurícula izquierda (relación E/A) se encontraba marcadamente disminuida en los pacientes con EPOC respecto a los controles ($0,79 \pm 0,035$ vs. $1,38 \pm 0,069$; $p<0,0001$), indicando disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Esta relación ha sido confirmada posteriormente en otros estudios como el realizado por Sabit R et al. (82), en el que apreciaron que el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (IVRT) era más prolongado en pacientes con EPOC que en controles ($125 \pm 15,2$ vs. $98,2 \pm 21,1$ ms; $p<0,01$), lo que también constituye una señal de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.

Actualmente, son pocos los datos que permitan conocer la prevalencia real de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes con EPOC. Sin embargo, algunos estudios de casos y controles reflejan que podría ser elevada. Malerba M et al. (83) objetivaron una mayor frecuencia de disfunción diastólica en el grupo de pacientes con EPOC (70,9%) que en el de controles (27,5%). El descenso de la relación E/A y la prolongación del IVRT y del tiempo de desaceleración (DT) en estos pacientes refleja un deterioro del llenado del ventrículo izquierdo, especialmente en los enfermos con hiperinsuflación estática, definida por una relación entre la capacidad inspiratoria (IC) y la capacidad pulmonar total (TLC) menor de 0,25 (83).

La prevalencia de enfermedad isquémica miocárdica en los pacientes EPOC se encuentra entre el 16,1 y el 53%, incluyendo bajo esta denominación a la enfermedad coronaria, la angina y el infarto agudo de miocardio (75, 76, 84). De hecho, se ha

demostrado un aumento del riesgo de isquemia miocárdica tanto en pacientes con EPOC estable como en pacientes exacerbados (78). Con respecto a los sujetos normales, los pacientes con limitación al flujo aéreo tienen un mayor riesgo de enfermedad coronaria ajustado por diversos factores de confusión tales como la edad, el sexo y el tabaquismo (1,99, IC 95% 1,71-2,29) (85). Recientemente, un metanálisis realizado por Chen W et al. (86) ha encontrado datos similares con un incremento significativo del riesgo de enfermedad isquémica (*odds ratio* [OR] 2,28; IC 95% 1,76-2,96. Con el análisis de subgrupos de cardiopatía isquémica, se observó un aumento consistente tanto de enfermedad coronaria (OR 1,86; IC 95% 1,51-2,30), como de infarto agudo de miocardio (OR 2,71; IC 95% 1,69-4,35) y angina de pecho (OR 8,16; IC 95% 3,08-21,59) (86). La EPOC está asociada asimismo a una mayor tasa de hospitalizaciones por enfermedad cardiovascular (riesgo relativo [RR] de 2,32, IC95% 2,03-2,66 y 2,14, IC 95% 1,95-2,36, para angina e infarto de miocardio, respectivamente) (87).

En un estudio de cohortes canadiense, la tasa de riesgo y los intervalos de confianza al 95% de los pacientes con EPOC frente a sujetos sin limitación al flujo aéreo fueron 2,02 (1,82-2,25) para angina, 1,99 (1,72-2,32) para infarto de miocardio, 4,59 (4,25-4,95) para insuficiencia cardíaca congestiva, 2,14 (1,98-2,31) para cualquier arritmia, 1,37 (1,23-1,52) para ictus, 6,03 (4,28-8,49) para embolismo pulmonar y 1,83 (1,76-1,90) para otras enfermedades cardiovasculares (73). A su vez, la tasa de mortalidad de causa cardiovascular fue 32/100 personas-año en el grupo EPOC y de 1,5/100-año en el grupo control, resultando el riesgo de muerte por arritmias, infarto o insuficiencia cardíaca congestiva significativamente superior en el grupo EPOC que en el control (73).

Otros trabajos también han demostrado que la conjunción de la EPOC con alguna comorbilidad cardiovascular ensombrece el pronóstico de los pacientes, de tal forma que tienen una mayor mortalidad a cinco años (88). Así, en la cohorte ECLIPSE (*“Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints”*) se comprobó que existía una mayor probabilidad de muerte cuando los pacientes con EPOC padecían insuficiencia cardíaca (HR 1,9, IC 95% 1,3–2,9), enfermedad coronaria (HR 1,5, IC 95% 1,1–2,0), cualquier enfermedad cardíaca (HR 1,5, IC 95% 1,2–2,0) o diabetes (HR 1,7, IC 95% 1,2–2,4) (89). Además, la coexistencia de EPOC y enfermedad cardiovascular se asociaba a una menor calidad de vida, mayor sintomatología (puntuando más alto en el índice mMRC de disnea), menor tolerancia al ejercicio (evaluado mediante la prueba de la caminata de 6 minutos) y peor pronóstico, determinado por mayores puntuaciones en el índice BODE (39). En estos pacientes también se encontraron mayores concentraciones séricas de fibrinógeno, IL-6 e IL-8 (89).

La prevalencia de arritmias también se encuentra aumentada en los pacientes con EPOC con respecto a la población general. Las anormalidades electrocardiográficas detectadas son múltiples e incluyen complejos supraventriculares prematuros, complejos ventriculares prematuros, fibrilación auricular, *flutter* auricular, taquicardia auricular multifocal, taquicardia ventricular no sostenida y taquicardia ventricular, entre otros (90). De todas ellas, la taquicardia auricular multifocal es prácticamente exclusiva de los pacientes con EPOC y la exacerbación de la misma es su desencadenante más habitual (91). La prevalencia de arritmias entre los pacientes con EPOC varía en las diferentes investigaciones dependiendo del tipo de arritmias

valoradas entre el 0,3 y el 29% (73, 75, 76, 92) y su riesgo relativo ajustado estimado oscila de 1,2 a 5,6 (93).

La presencia fibrilación auricular se ha asociado de forma consistente con algunos parámetros espirométricos (FEV₁ y FVC), independientemente de otros factores de riesgo como la edad, el sexo, el tabaquismo, la hipertensión o el índice de masa corporal. En la cohorte de Copenhague, el riesgo de aparición de un nuevo episodio de fibrilación auricular fue 1,8 veces mayor en los pacientes con un FEV₁ entre el 60 y el 80% del predicho tras ajustar por los factores de riesgo cardiovascular más habituales. Otros trabajos más recientes como el ARIC (*"Atherosclerosis risk in communities"*) también han encontrado diferencias en el riesgo relativo de presentar una fibrilación auricular entre los pacientes caucásicos o afroamericanos situados en el cuartil más alto y el más bajo de FEV₁, tanto en hombres como en mujeres (94). Otros autores también han verificado que, con respecto a sujetos sin limitación al flujo aéreo, los pacientes con EPOC tienen una mayor probabilidad de fibrilación o flutter auricular (23,3 vs. 11%; $p<0,0001$), taquicardia ventricular no sostenida (13,0 vs. 5,9%; $p<0,0001$) o taquicardia ventricular (1,6 vs. 0,9%; $p<0,0001$) (95).

La figura 7 recoge los resultados del metanálisis de Chen W et al. (86), que muestran el riesgo de padecer diferentes enfermedades cardiovasculares de los pacientes EPOC

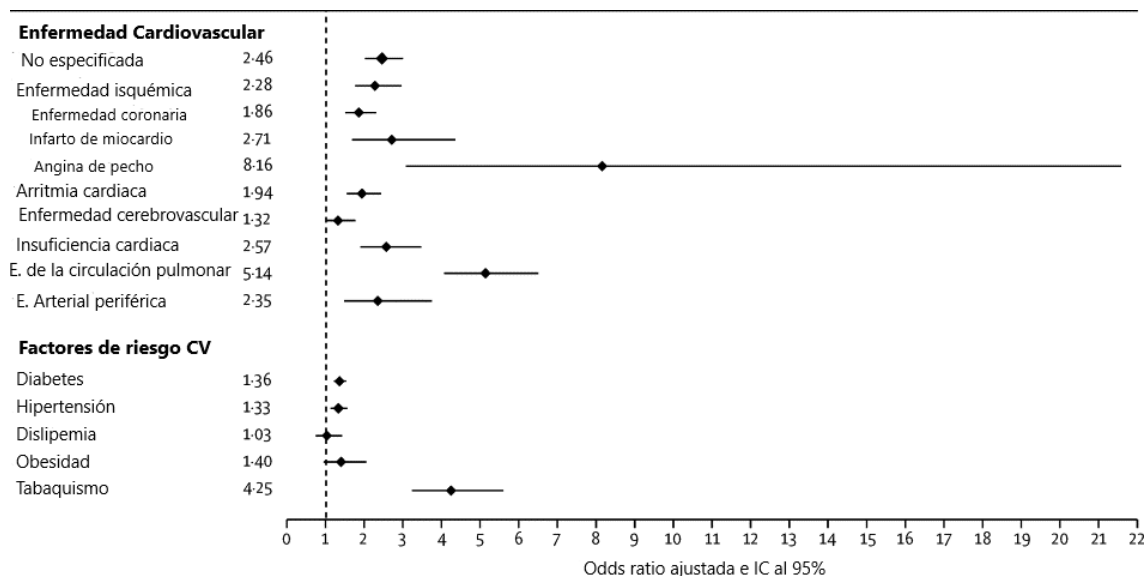


Figura 7. Diagrama de bosque que muestra la razón de probabilidades (*odds ratio*) ajustada por peso de cada uno de los estudios del metanálisis y el IC 95% para padecer enfermedad cardiovascular en pacientes con EPOC comparados con población sin EPOC. Modificado de Chen W et al. (86)

4.2. Factores de riesgo

Como ya se ha mencionado, se ha demostrado una asociación independiente entre la EPOC y la enfermedad cardiovascular. Aunque el mecanismo subyacente continúa sin estar completamente aclarado, se han postulado diferentes teorías que podrían explicar la relación entre ambas entidades.

Aunque hay múltiples factores de riesgo comunes, la presencia de estos no explica completamente la asociación.

4.2.1. Edad

Tanto la prevalencia de EPOC como la de enfermedad cardiovascular aumentan con el envejecimiento (96-98). En el caso de la EPOC, su prevalencia se incrementa más de

ocho veces cuando se compara el grupo etario de 70-80 años con el de 40-49 años (35,9 vs. 4,4%) (98). En cuanto a la enfermedad cardiovascular, datos recientes procedentes del Reino Unido aportan evidencia de un incremento de su prevalencia de 10 a 20 veces, según el tipo de enfermedad, cuando se compara el grupo de población de 70 años con el de 45-54 años. Por ejemplo, mientras que la prevalencia de infarto de miocardio es del 1,14% en los hombres de 45-54 años, aumenta al 12,08% en los de más de 70 años (97). Esta diferencia también se mantiene en el sexo femenino, en el que la prevalencia de infarto pasa del 0,29% en las mujeres de 45-54 años al 5,5% en las mayores de 70 años (97).

4.2.2. Sexo

Durante muchos años se consideró que la EPOC era una enfermedad que afectaba principalmente a los hombres. Esto se relacionaba con la práctica inexistencia de mujeres fumadoras. Sin embargo, con la incorporación de la mujer al tabaquismo, se ha inducido un fuerte aumento en la prevalencia de EPOC, llegando en algunos países desarrollados a igualarse a la de los hombres (99). Pese a ello, algunos datos podrían sugerir una mayor susceptibilidad de la mujer al desarrollo de enfermedad con la misma intensidad de hábito tabáquico, aunque se desconocen los mecanismos responsables de la misma (100-102). Un metanálisis que examinaba la pérdida de función respiratoria de forma longitudinal concluyó que las mujeres fumadoras tenían una disminución anual del FEV₁ significativamente mayor que sus controles masculinos (103). En lo que respecta a la enfermedad cardiovascular, también se ha descrito una mayor prevalencia en hombres que en mujeres (infarto de miocardio: 2,46 vs. 0,87 %;

insuficiencia cardíaca: 1,22 vs. 0,76 %; fibrilación auricular: 2,47 vs. 1,56 %) (97), debido probablemente al efecto protector que ejercen los estrógenos. Sin embargo, de forma similar a lo que sucedía con la EPOC, también se han publicado datos que indican que las mujeres pueden ser más sensibles a los efectos deletéreos del tabaco, presentando un mayor riesgo de infarto de miocardio que los hombres fumadores, independientemente de la edad y otros factores de riesgo cardiovascular (104).

4.2.3. Tabaquismo

El tabaco es el principal factor de riesgo para el desarrollo de EPOC (105). Dependiendo de los criterios diagnósticos empleados, el porcentaje de riesgo de aparición de enfermedad atribuible al tabaco se ha estimado en un 51-70% (106). Diversos trabajos indican que la probabilidad de desarrollar EPOC en fumadores podría alcanzar hasta el 50% (107). Así mismo, el tabaquismo es uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes, aumentando el riesgo de infarto de miocardio en sujetos menores de 55 años tres veces en hombres y siete en mujeres, con respecto al grupo de no fumadores (104). Por tanto, el porcentaje de riesgo de padecer un infarto de miocardio atribuible al tabaco es del 35,7% (108).

4.3. Mecanismos fisiopatológicos

Clásicamente, se había considerado a la inflamación sistémica de bajo grado observada en los pacientes con EPOC como el mecanismo responsable del aumento de la prevalencia de enfermedades cardiovasculares con respecto a los fumadores sin

limitación al flujo aéreo (109, 110). Sin embargo, artículos recientes han comprobado que esta inflamación persistente no se detecta en todos los pacientes con EPOC (111) y que probablemente su magnitud no es suficiente para justificar en exclusiva el desarrollo de comorbilidad cardiovascular. Así pues, parece que los mecanismos implicados deben ser más complejos, pudiendo intervenir otros factores además de la inflamación, como son la presencia de hipoxemia, la disfunción endotelial, la activación plaquetaria, factores mecánicos como la hiperinsuflación, la hiperactividad del sistema nervioso simpático y la predisposición genética individual (112). A continuación, se revisan brevemente los mecanismos patogénicos potencialmente más relevantes.

4.3.1. Hipoxemia

La hipoxemia es frecuente en los pacientes con EPOC, bien sea de forma sostenida en aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria crónica o de forma intermitente, durante el ejercicio, el sueño o las agudizaciones (113). Se ha comprobado que la hipertensión pulmonar está asociada con una disminución de la presión parcial de oxígeno en el alveolo, lo que condiciona una vasoconstricción hipóxica permanente y el consiguiente remodelado vascular (114, 115). Experimentos realizados *in vitro* han demostrado que la hipoxia induce cambios en la génesis y liberación de sustancias vasoactivas por las células endoteliales, que estimulan la proliferación celular de la pared vascular, así como la síntesis de proteínas de la matriz extracelular (116). Además de la afectación de las cavidades derechas, un estudio sugiere que la hipoxemia también podría afectar a la fosforilación de ciertas proteínas que

intervienen en la retirada de calcio del citosol durante la diástole, lo que originaría un empeoramiento de la relajación y disfunción diastólica en ambos ventrículos (117).

Otros efectos importantes de la hipoxia son el aumento de la inflamación sistémica y del estrés oxidativo, la sobreexpresión de moléculas de adhesión celular y la inducción de estrés hemodinámico (69). Así, mediante protocolos llevados a cabo a grandes alturas, se ha observado que la respuesta a la hipoxia incrementa los niveles de algunos mediadores de la inflamación como la IL-1, IL-6 y la PCR (118).

A parte del incremento de la inflamación sistémica, en modelos animales sometidos a hipoxia intermitente se ha encontrado una disminución de la enzima superóxido dismutasa y un aumento de peróxidos lipídicos en el miocardio del ventrículo izquierdo, lo que sugiere inducción de estrés oxidativo a dicho nivel (119).

En cuanto a la expresión de las moléculas de adhesión, se ha visto en cultivos de células endoteliales que éstas muestran una respuesta a ciclos de hipoxia/reoxigenación, que consiste en la elevación de los niveles de algunas de ellas como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y la P-selectina, lo que facilita la adhesión y posterior reclutamiento de células inflamatorias al ocasionarse un daño tisular (120).

Además de las alteraciones ya mencionadas, la hipoxia es causa de estrés hemodinámico. En pacientes sanos sometidos a condiciones de hipoxia se ha objetivado la elevación de la frecuencia cardiaca ($18.2 \pm 1.2\%$), el índice cardiaco (IC) ($20.2 \pm 1.8\%$) y la presión arterial ($13.2 \pm 2.3\%$), así como un descenso de las resistencias vasculares sistémicas ($-15.2 \pm 1.2\%$). Este aumento de la frecuencia

cardíaca está relacionado con una mayor activación del sistema nervioso simpático debido a la estimulación de los quimiorreceptores arteriales por la insuficiencia respiratoria crónica (121).

4.3.2. Desarrollo de aterosclerosis

En la actualidad, se asume que la aterogénesis representa la compleja interacción de múltiples factores de riesgo (122). Cuando el endotelio vascular se encuentra expuesto a estos factores de riesgo, aumenta la expresión de moléculas de adhesión que ocasionan la unión de leucocitos circulantes a la superficie interna de la pared arterial (123). Estos leucocitos son atraídos por citoquinas hacia la íntima arterial y, una vez allí, los leucocitos mononucleares y linfocitos T entran en contacto con las células endoteliales y las células musculares lisas de la pared arterial (124). Las principales señales intercambiadas entre estas células incluyen mediadores de inflamación e inmunidad.

Como consecuencia de este proceso inflamatorio, las células musculares migran desde la capa media a la íntima, donde comienzan a proliferar y elaborar una matriz extracelular y a secretar metaloproteinasas de matriz (MPP) en respuesta a varios factores como el estrés oxidativo, el estrés hemodinámico, la inflamación y mediadores inmunológicos (125). Estas MMPs modulan numerosas funciones de las células vasculares, incluyendo la activación, proliferación, migración y muerte celular (126). Ciertos componentes de la matriz extracelular se unen a lipoproteínas, por lo que prolongan su estancia en la capa íntima y las hacen más susceptibles a los

procesos de oxidación y glicación (127). En definitiva, estos productos modificados mantienen y propagan la respuesta inflamatoria, amplificando la respuesta.

Las lesiones iniciales se pueden calcificar cuando la placa va progresando. La muerte de los macrófagos cargados de lípidos presentes en la placa hace que estos se depositen en la íntima y por coalescencia forman el clásico núcleo necrótico rico en lípidos de la placa de ateroma (figura 8).

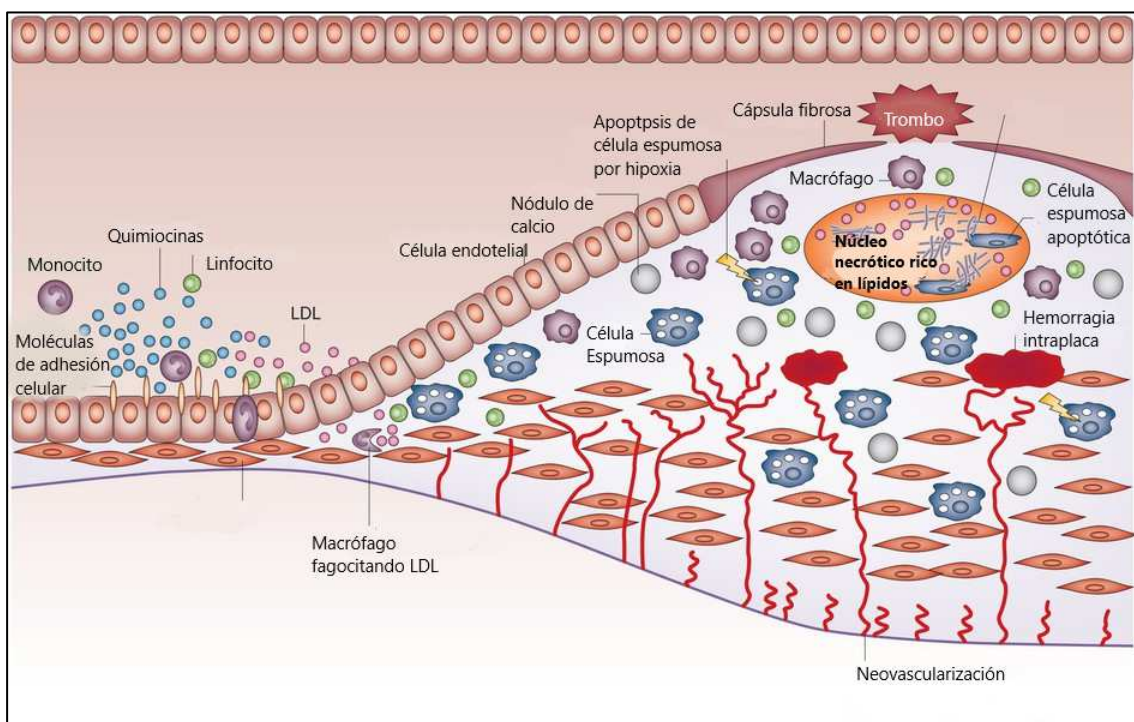


Figura 8. La activación endotelial conduce a la producción de quimiocinas y expresión de marcadores moleculares en la superficie de las células endoteliales, lo que ocasiona la migración y adhesión de células inmunes, incluyendo monocitos, al endotelio. El aumento de la permeabilidad endotelial permite a células y moléculas de LDL-colesterol cruzar la pared vascular. Los monocitos se diferencian a macrófagos que captan las LDL modificadas para formar células espumosas. Las citoquinas proinflamatorias promueven el reclutamiento celular, la proliferación de músculo liso y la neovascularización. La formación de células espumosas y la proliferación de músculo liso causan un engrosamiento localizado de la pared vascular que se convierte en una placa. Los frágiles neovasos pueden sangrar, originando hemorragias intraplaca que pueden acelerar su crecimiento. La hipoxia y el estrés oxidativo conducen a la apoptosis de las células espumosas y a la formación de un núcleo necrótico rico en lípidos. El calcio se deposita dentro de la placa y un recubrimiento fibroso se forma sobre ella, protegiendo el contenido trombogénico de la placa de la circulación. Cuando la placa se agranda, no solo causa un estrechamiento de la luz vascular, sino que también produce un remodelado vascular hacia el exterior, característica que define a las placas de alto riesgo de ruptura. La cubierta fibrosa se hace más fina y la placa puede romperse, lo que produciría trombosis aguda y eventos clínicos. Modificado de Skeoch S y Bruce In. (128)

Estas placas van creciendo y extendiéndose, pudiendo causar estenosis de los vasos coronarios. Cuando se forma un trombo en estas arterias estenosadas, se desencadena una obstrucción de las mismas dando lugar al síndrome coronario agudo (129). Los factores microanatómicos que subyacen a la trombosis coronaria aguda son múltiples. La ruptura de la capa fibrosa que recubre la placa de ateroma es el hallazgo anatomopatológico más común en las trombosis coronarias letales (130). Otros mecanismos incluyen la erosión superficial, la hemorragia intraplaca y la erosión de nódulos calcificados (131).

La disrupción de las placas provoca la trombosis de varias maneras. El contacto con el colágeno de la matriz extracelular de la placa puede desencadenar la activación de las plaquetas (131). Además, el factor tisular liberado por los macrófagos y las células musculares lisas activa la cascada de coagulación (132). Estas dos vías se estimulan mutuamente ya que la generación de trombina amplifica la activación plaquetaria. La conversión de fibrinógeno a fibrina y la liberación de factor de Von Willebrand por parte de las plaquetas activadas son los responsables de la formación de puentes moleculares entre las plaquetas y generan la red tridimensional de plaquetas y fibrina que caracteriza al trombo arterial “blanco” (133). Además de estos mecanismos, ciertos factores de riesgo cardiovasculares como la diabetes, la obesidad y la hipertensión (a través del aumento de angiotensina II), aumentan la producción del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), lo que disminuye la capacidad antitrombótica natural del paciente (134).

Hay varios mecanismos por los que la EPOC puede inducir la formación de placas de ateroma (135-138). Uno de ellos sería la inflamación sistémica. Es sobradamente

conocido el aumento de los niveles de PCR en los pacientes con EPOC, tanto con respecto a controles sanos como a fumadores sin limitación al flujo aéreo (139). Además de la PCR, en los pacientes con EPOC también se han observado niveles elevados de otros biomarcadores de inflamación como la IL-6, la IL-8, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) o el fibrinógeno (140).

La PCR es una proteína que se sintetiza en los hepatocitos y que se libera al torrente sanguíneo cuando existe un daño en el lecho vascular (141). Entre sus funciones se encuentran aumentar la síntesis de otras citoquinas, la activación del complemento y la inclusión de LDL por los macrófagos (142-144). También actúa sobre las células endoteliales, estimulando la producción de mediadores como la IL-6 y la endotelina-1 (145).

Los pacientes con niveles elevados de PCR parecen tener una peor respuesta vasodilatadora endotelial ya que disminuye tanto la liberación de óxido nítrico, como su actividad biológica (146). Además, promueve directamente la activación de los monocitos a través de la liberación de citoquinas como la IL-1 β , la IL-6 y el TNF- α (145). En lesiones incipientes, se ha demostrado la existencia de PCR en la íntima de los vasos ateroscleróticos antes de la aparición de la infiltración monocítica (147). Esta PCR actuaría como factor quimiotáctico para los monocitos, siendo la responsable del aumento de la expresión de moléculas de adhesión y la proteína quimioatrayente de monocitos-1 por parte de las células endoteliales (147).

Así pues, la PCR actúa como factor aterogénico a través de su acción sobre el sistema monocito/macrófago induciendo el incremento de la expresión de factor tisular, promoviendo la quimiotaxis de los monocitos y su adhesión a las células endoteliales,

pero también induciendo la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y metaloproteinasa de matriz-1 y la captación de LDL oxidadas, lo que origina un aumento de células espumosas, que se depositarán en la pared arterial formando las placas de ateroma (148).

A su vez, se ha comprobado que la enfermedad coronaria puede afectar a la relajación miocárdica por disminución de la distensibilidad arterial, aumento de la presión arterial central y de la postcarga del ventrículo izquierdo, mientras que la aterosclerosis subclínica se ha asociado negativamente a parámetros de disfunción diastólica por alteración de la reserva coronaria (112).

4.3.3. Interdependencia ventricular

La hipertensión pulmonar es un problema frecuente en los pacientes con EPOC grave e insuficiencia respiratoria (149). Sin embargo, su verdadera prevalencia en pacientes moderados o leves es desconocida debido a la ausencia de grandes estudios epidemiológicos. La mayoría de los trabajos practicados hasta la fecha, muestran una prevalencia entre el 30 y el 70% de los pacientes con EPOC, dependiendo de las definiciones utilizadas (150-152). En cualquier caso, es conveniente precisar que la mayoría de estos pacientes presentarán una hipertensión pulmonar leve (153).

Un artículo basado en pacientes con EPOC y controles en el que se usó la resonancia magnética cardíaca halló que la hipertrofia concéntrica del ventrículo derecho era el signo más precoz de sobrecarga de este, sin que esto alterará su función sistólica (154).

La estructura y función del ventrículo derecho tiene un efecto irremediable en la función del ventrículo izquierdo. El gasto cardiaco derecho determina la precarga del ventrículo izquierdo debido a la conexión a través de la vasculatura pulmonar (155). Además, al compartir el septo interventricular y estar rodeados ambos por el saco pericárdico, las elevaciones agudas en la postcarga del ventrículo derecho pueden causar cambios en la geometría ventricular izquierda, disminuyendo el volumen telediastólico, aunque esta alteración no parece afectar a su función sistólica (156). Aunque estos cambios de presión parecen ser más lentos y progresivos en los pacientes con EPOC, análisis de imagen cardiaca llevados a cabo en enfermos con enfisema muestran un aplanamiento o desplazamiento hacia la izquierda del septo interventricular que, aunque empeora el llenado diastólico, se relaciona con una sístole más efectiva, lo que explicaría la relativamente conservada función sistólica de los enfermos con enfisema (157).

4.3.4. Hiperinsuflación pulmonar

Como ya se ha mencionado, la hiperinsuflación detectable en los pacientes enfisematosos empeora el llenado ventricular izquierdo (158). En estos pacientes, la presión intratorácica se encuentra aumentada debido a la generación de una elevada presión positiva al final de la inspiración (*PEEP*) intrínseca (112).

Jørgensen K et al. (159) demostraron que en los pacientes con enfisema grave presentaban una disminución del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (-21%), del volumen telediastólico del ventrículo derecho (-20%), del índice cardiaco (-22%) y del volumen sistólico del ventrículo izquierdo (-40%), probablemente

secundaria a la reducción del volumen sanguíneo intratorácico (-35%) objetivado en estos pacientes.

Estos hallazgos han sido confirmados posteriormente en otros trabajos como el de Watz H et al. (160), en el que observaron una disminución del tamaño de todas las cámaras cardíacas por ecocardiografía a medida que se incrementaba la gravedad de la EPOC. De los parámetros funcionales respiratorios evaluados, los que mejor se correlacionaban con el tamaño y la función cardíacas eran los que definían la hiperinsuflación estática (relación entre capacidad inspiratoria y capacidad pulmonar total [IC/TLC], capacidad residual funcional [FRC] y volumen residual [RV]), siendo la IC/TLC un factor predictor independiente para el tamaño de las cámaras cardíacas. Así los pacientes con un $IC/TLC \leq 0,25$ tenían un patrón de llenado diastólico peor que aquellos con un $IC/TLC > 0,25$. Además, esta alteración del llenado diastólico se acompañaba de una menor capacidad de ejercicio medida por la prueba de la caminata de 6 minutos (160). Esto es relevante ya que se ha comprobado que el índice IC/TLC es un factor de riesgo independiente de mortalidad de cualquier causa en sujetos con EPOC (161).

En un estudio poblacional, Barr RG et al. (80) encontraron una relación lineal entre la extensión del enfisema medido por tomografía computarizada (porcentaje de *vóxeles* en la ventana de parénquima pulmonar con una atenuación inferior a -910 unidades Hounsfield) y la reducción del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, del volumen sistólico y del gasto cardíaco, sin inducir cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

A parte de estas alteraciones, Smith BM et al. (162) analizaron los pacientes con EPOC del estudio MESA (*"Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis"*) y observaron una disminución del área ocupada por las venas pulmonares, tanto en la totalidad de pacientes con EPOC, como en los fumadores que tenían enfisema en la tomografía computarizada, tuvieran o no limitación al flujo aéreo. Esta disminución era inversamente proporcional al porcentaje de enfisema definido por la prueba de imagen, lo que también influiría en la precarga del ventrículo izquierdo.

En otro análisis sobre la misma cohorte de pacientes, se evaluó la masa del ventrículo izquierdo de los pacientes con EPOC, encontrando que era directamente proporcional a parámetros de hiperinsuflación pulmonar, como el RV y la relación RV/TLC, siendo la magnitud de esta asociación similar a la encontrada con la presión arterial sistólica (7,2 vs. 7,6 g por cada derivación estándar) (163).

De forma inversa, ensayos clínicos aleatorizados con broncodilatadores han demostrado que la deflación pulmonar ocasiona un aumento en parámetros de función cardíaca, tanto derecha (desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo [TAPSE o *tricuspid annulus plane systolic excursion*]), tiempo de deceleración de la onda E tricuspídea y volúmenes telediastólico y sistólico del ventrículo derecho) como izquierda (volumen telediastólico del ventrículo izquierdo y volumen telesistólico y fracción de eyección de la aurícula izquierda) (164, 165).

Todos los cambios mencionados, se podrían intensificar en ejercicio, comprometiendo de forma más intensa o precoz a la función ventricular (80). Así, en la figura 9 se resume la posible repercusión de la hiperinsuflación pulmonar sobre la función cardiovascular en ejercicio.

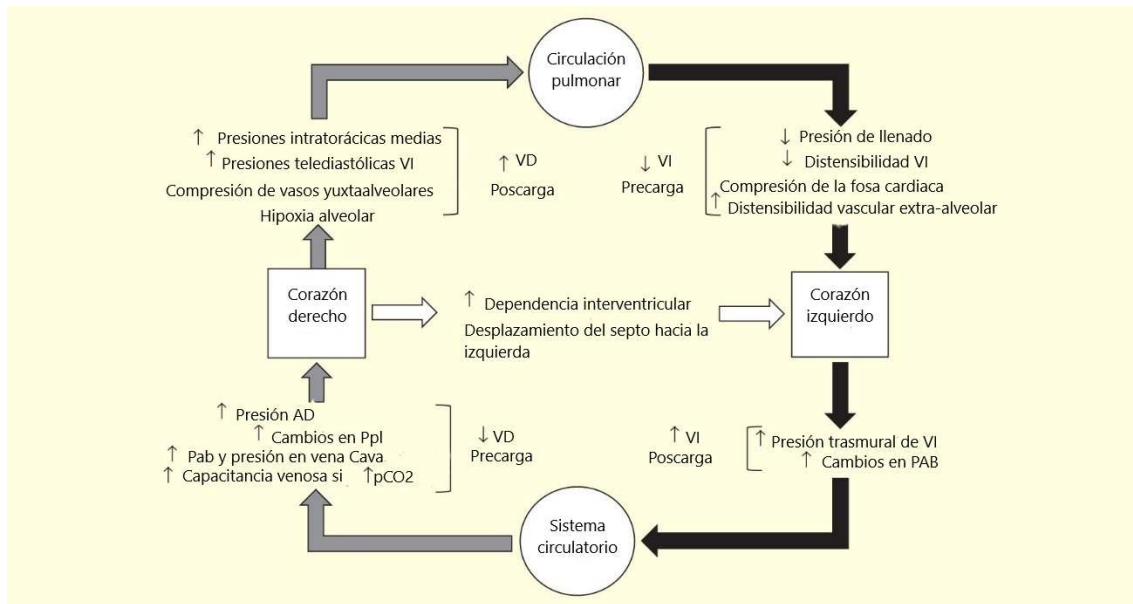


Figura 9. Representación esquemática de los efectos potencialmente deletéreos de la hiperinsuflación pulmonar y la presión positiva al final de la espiración sobre la función cardiovascular durante el ejercicio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. VD=ventrículo derecho; VI=ventrículo izquierdo; AD=aurícula derecha; Ppl= Presión pleural; Pab=presión abdominal. Modificado de Langer D et al. (166)

Por todo lo comentado hasta el momento, parece evidente que la hiperinsuflación estática que se produce en los pacientes con EPOC más grave tiene una influencia negativa en el funcionamiento del sistema cardiovascular (80, 86, 162, 164, 166). Sin embargo, se tiene poca información sobre cómo la hiperinsuflación dinámica (cuya aparición puede ser más precoz y estar presente en un mayor porcentaje de enfermos) influye en la función cardíaca de los pacientes con EPOC. Por dicho motivo, se ha planteado el actual proyecto de investigación.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

1.1. Hipótesis conceptual

La hiperinsuflación dinámica empeora la respuesta sistólica del ventrículo izquierdo al ejercicio de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

1.2. Hipótesis operativa

La respuesta del volumen sistólico, gasto cardiaco e índice cardiaco al ejercicio progresivo se encuentra reducida en pacientes con EPOC que presentan hiperinsuflación dinámica.

1.3. Hipótesis estadísticas

- *Hipótesis nula.* La pendiente entre el incremento del volumen sistólico y del aumento del consumo de oxígeno durante el ejercicio progresivo no es menor en los pacientes con EPOC que desarrollan hiperinsuflación dinámica con respecto a aquellos que no se insuflan.
- *Hipótesis alternativa.* La pendiente entre el incremento del volumen sistólico y del aumento del consumo de oxígeno durante el ejercicio progresivo es menor en los pacientes con EPOC que desarrollan hiperinsuflación dinámica con respecto a aquellos que no se insuflan.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

Comparar la respuesta al ejercicio del volumen sistólico, gasto e índice cardíacos entre pacientes con EPOC que desarrollan hiperinsuflación dinámica y aquellos que no lo hacen.

2.2. Objetivos secundarios

- Evaluar las diferencias en la tolerancia al ejercicio, atenuación del parénquima pulmonar y biomarcadores de inflamación, estrés oxidativo, daño/reparación tisular y estrés miocárdico entre pacientes con EPOC y sujetos control.
- Analizar la función sistólica y diastólica en reposo de ambos ventrículos y la carga arrítmica en pacientes con EPOC y sujetos control.
- Comparar la respuesta del ventrículo izquierdo al ejercicio en pacientes con EPOC y sujetos control.
- Determinar la prevalencia de hiperinsuflación dinámica en pacientes con EPOC
- Identificar las diferencias en características clínicas, atenuación del parénquima y función pulmonar basal de pacientes con EPOC en función de la presencia o no de hiperinsuflación dinámica.
- Evaluar las exacerbaciones, calidad de vida y actividad física cotidiana realizada por pacientes con EPOC en función de la existencia o no de hiperinsuflación dinámica.

- Analizar el impacto de la hiperinsuflación dinámica sobre los niveles séricos de biomarcadores de inflamación, estrés oxidativo, daño/reparación tisular y estrés miocárdico, así como sobre la concentración de biomarcadores de inflamación en el condensado del aire exhalado de pacientes con EPOC.
- Comparar la función sistólica y diastólica de ambos ventrículos en reposo y la carga arrítmica de pacientes con EPOC en función del desarrollo o no de hiperinsuflación dinámica.
- Identificar los determinantes independientes de la respuesta ventricular al ejercicio de pacientes con EPOC.

III. METODOLOGÍA

1. SUJETOS DEL ESTUDIO

La selección de los participantes en el estudio se efectuó desde marzo de 2012 hasta marzo de 2015 en las consultas del Servicio de Neumología del Hospital Universitario La Paz, según los siguientes criterios de selección.

1.1. Grupo EPOC

1.1.1. Criterios de inclusión

- Edad mayor de 40 años.
- Fumador activo o exfumador con un consumo de tabaco acumulado de al menos 10 paquetes x año.
- Diagnóstico de EPOC más de seis meses antes de la fecha de inclusión. Para el diagnóstico de EPOC se exigió una historia clínica compatible y evidencia de limitación al flujo aéreo (FEV_1/FVC postbroncodilatador $< 0,7$ y del límite inferior de la normalidad) (167, 168).
- Enfermedad moderada a muy grave según los criterios de clasificación establecidos por GOLD (FEV_1 postbroncodilatador $< 80\%$ del predicho) (167).
- Tratamiento óptimo para la EPOC, según la normativa ATS/ERS (169), sin cambios en las ocho semanas previas.
- Estabilidad clínica durante al menos ocho semanas, sin visitas a urgencias ni exacerbaciones que hubieran requerido modificar su tratamiento habitual.

1.1.2. Criterios de exclusión

- Sospecha de asma bronquial, enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), enfermedad de la caja torácica o pleural.

- Insuficiencia cardíaca conocida.
- Cardiopatía isquémica o valvular conocidas.
- Tratamiento previo con fármacos inotrópicos o vasodilatadores.
- Contraindicaciones para la prueba de esfuerzo cardio-respiratorio progresivo, según la normativa del *American College of Chest Physicians* (170).
- Necesidad de oxigenoterapia domiciliaria.
- Neoplasia pulmonar.
- Trastorno locomotor o cualquier otro trastorno incapacitante para la realización de ejercicio.

1.1.3. Criterios de retirada del estudio

- Reagudización clínica durante los procedimientos del estudio, que requiera cualquier cambio en su medicación habitual.
- Incapacidad para llevar a cabo alguno de los procedimientos del protocolo.
- Retirada del consentimiento informado.

1.2. Grupo control

Se seleccionaron como grupo control a sujetos sanos, no fumadores, mayores de 40 años, que fueron reclutados en las consultas de Atención Primaria del sector norte de la Comunidad de Madrid. Se consideraron sanos cuando no se evidenció alteración alguna después de contestar un cuestionario de síntomas respiratorios (CECA'89 (171)), exploración física, radiografía de tórax, electrocardiograma y espirometría ($FEV_1 > 80\%$ del predicho y cociente $FEV_1/FVC > 0,7$).

En los sujetos de este grupo, se aplicaron los mismos criterios de exclusión y retirada del estudio que los pacientes con EPOC.

2. DISEÑO

Para intentar alcanzar los objetivos establecidos en este proyecto de investigación, se planteó un estudio observacional con un diseño prospectivo y transversal, de casos y controles.

La indicación de la inclusión de pacientes en el estudio fue establecida en todos los casos por el neumólogo responsable de la consulta monográfica de EPOC. No se realizó modificación alguna sobre su tratamiento habitual y todos los pacientes siguieron sus pautas de revisión habituales.

2.1. Estimación del tamaño de muestra

La estimación del número de pacientes con EPOC y de sujetos control se hizo a partir de los datos de un artículo previo publicado por nuestro grupo, en el que la respuesta del volumen sistólico al ejercicio ($\Delta VSV/\Delta W$) de sujetos sanos fue de $1,34 \pm 0,62$ mL/w (172). En consecuencia, se determinó que el número de sujetos necesarios para detectar una diferencia de al menos 0,54 mL/w con un error alfa de 0,05, un error beta de 0,10 y una estimación de pérdidas del 10%, fue de 25 sujetos por grupo. Si se tiene en consideración que datos previos de nuestro grupo señalan que hasta un 65% de pacientes con EPOC desarrollan hiperinsuflación dinámica (173), sería necesario incluir a 58 enfermos con EPOC, con objeto de obtener dos grupos comparables en función de la presencia o no de hiperinsuflación dinámica. Por tanto, el tamaño muestral estimado requiere 25 sujetos control y 58 pacientes con EPOC.

2.2. Protocolo del estudio

Tanto a los pacientes con EPOC como a los voluntarios sanos se les practicó, siempre en el mismo orden, una serie de procedimientos o determinaciones que se recogen en el siguiente epígrafe (PROCEDIMIENTOS). Para ello, fueron necesarias tres visitas al centro hospitalario. En la primera visita, se explicaban los procedimientos del estudio, se obtenía el consentimiento informado y se efectuaba la valoración clínica y funcional respiratoria. En la segunda visita, el participante acudía al Servicio de Radiodiagnóstico para la realización de una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) torácica, en un plazo no superior a dos semanas desde la primera visita. Por último, en la tercera visita al paciente se le colocaba el registro *Holter* de 24 horas y se hacía una ecocardiografía transtorácica.

En todos los casos, las pruebas funcionales respiratorias se llevaron a cabo de modo secuencial por la mañana. La temperatura del laboratorio de función pulmonar se mantuvo siempre en unos márgenes constantes. Las determinaciones de los parámetros respiratorios fueron efectuadas con los pacientes sentados. Se les indicó que no consumieran té, café, alcohol o cualquier tipo de comida doce horas antes de cada valoración. Se recomendó que evitasen la exposición a posibles fuentes de tabaquismo pasivo en las ocho horas previas a la visita. De igual modo, el ejercicio físico realizado dos horas antes de cada visita nunca fue superior al habitual. Por último, se les recomendó vaciar la vejiga urinaria antes de iniciar las pruebas. En el momento de la citación, se les indicó la pauta de supresión de la medicación broncodilatadora en las horas previas a la evaluación funcional.

2.3. Aspectos éticos

Para la inclusión en el protocolo, todos los participantes debieron firmar el consentimiento informado. Tanto la hoja informativa del proyecto de investigación como el consentimiento informado han sido aprobados por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario La Paz (Apéndice I). En todo momento los procedimientos se ajustaron a las normas de buena práctica clínica.

3. PROCEDIMIENTOS Y DETERMINACIONES

3.1. Características antropométricas

Se registró la fecha de nacimiento, el sexo, el peso y la talla de todos los participantes. A partir de sus valores de peso y talla, se calculó el índice de masa corporal (BMI o “*body mass index*”), determinado por el cociente peso/talla² y expresado como Kg/m².

También se midió la distribución corporal mediante un sistema de impedancia (Bodystat 1500, Bodystat Ltd, Reino Unido). Este procedimiento consiste en hacer pasar a través del cuerpo una señal eléctrica generada por una pila y medir la impedancia bioeléctrica a una frecuencia fija de 50 kHz. Para ello, el equipo dispone de dos cables con dos pinzas de sujeción, que se fijan mediante electrodos en la muñeca y tobillo derechos. A partir de esa medición y de los datos antropométricos del paciente (sexo, edad, peso y talla), el equipo determina los porcentajes corporales de agua, grasa y tejido magro. En función de estos, se calculan los índices de masa grasa (FMI) y masa magra o masa libre de grasa (FFMI).

3.2. Historia de tabaquismo

Tanto los pacientes como los controles eran preguntados por su hábito de consumo de tabaco, se definió como fumadores activos a aquellos sujetos cuyo consumo fuera de al menos un cigarrillo al día en el último mes, considerando como exfumadores si habían pasado seis meses sin consumir tabaco. La intensidad del hábito se cuantificó mediante los índices cigarrillos/día y paquetes x año.

3.3. Recogida de datos clínicos

La comorbilidad fue evaluada utilizando el índice de comorbilidad de Charlson, que es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, dependiente de la edad en que se evalúa y de las comorbilidades del sujeto (174). Además de la edad, consta de 17 ítems (tabla 1) que influyen en la esperanza de vida del sujeto. Desarrollado inicialmente para estimar la supervivencia al año, finalmente se adaptó en su forma definitiva para calcular la supervivencia a 10 años (4).

Tabla 1. Criterios de puntuación de la versión modificada del índice de Charlson (174)

Enfermedad	Puntuación	Enfermedad	Puntuación
Enfermedad coronaria	1	Diabetes	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1	Hemiplejia	2
Enfermedad vascular periférica	1	Enfermedad renal moderada-grave	2
Enfermedad vascular cerebral	1	Diabetes con daño órganos diana	2
Demencia	1	Cualquier tumor, leucemia, linfoma	2
EPOC	1	Enfermedad hepática moderada-grave	3
Enfermedad del tejido conectivo	1	Tumor sólido metastático	6
Úlcera péptica	1	SIDA	6
Enfermedad hepática leve	1		
Por cada década de edad > 40 años, se añade 1 punto			

En los pacientes con EPOC, la intensidad de la disnea fue valorada mediante la escala modificada del *Medical Research Council* (mMRC), que se puntuó de forma autosuministrada. En esta versión, la magnitud de la disnea se gradúa desde 0 (ninguna) hasta 4 (desencadenada por tareas del cuidado personal) (tabla 2) (175).

Tabla 2. Escala de disnea modificada del *Medical Research Council* (5)

Grado	Actividad
0	Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso.
1	Disnea al andar deprisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada
2	La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso
3	La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o después de pocos minutos de andar en llano
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

Para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se empleó la versión española 3.0 del cuestionario respiratorio *St. George*. Se trata de un cuestionario autoadministrado, con un total de 50 ítems, que considera de forma específica la CVRS de pacientes con EPOC desde cuatro dimensiones: síntomas, actividad, impacto y puntuación total (176, 177). También se usó el cuestionario *COPD Assessment Test* (CAT), recientemente descrito para su manejo específico en pacientes con EPOC (178).

Así mismo se tuvo en cuenta el cuestionario internacional de actividad física (iPAQ) como método de evaluación del nivel de actividad física cotidiana. Se trata de un cuestionario estandarizado para estudios poblacionales a nivel mundial, que considera los cuatro componentes de actividad física (tiempo libre, mantenimiento del hogar, ocupacionales y transporte) (179).

Además, en los pacientes con EPOC, se recogió el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, el tratamiento habitual y el número de exacerbaciones e ingresos

hospitalarios en el año previo. La gravedad de la EPOC fue clasificada según las escalas GOLD de limitación al flujo aéreo y de riesgo (167) y mediante las escalas multidimensionales BODE (180) y ADO (181). Además, se estableció la determinación del fenotipo clínico, siguiendo la clasificación de la guía GeSEPOC: no agudizador, con enfisema o bronquitis crónica; mixto EPOC-asma; agudizador con enfisema y agudizador con bronquitis crónica (7).

3.4. Determinación de biomarcadores sistémicos y de las vías aéreas

A primera hora de la mañana y en situación basal, se obtuvieron 20 ml de sangre venosa mediante venopunción humeral con palomilla heparinizada, centrifugando posteriormente la muestra y almacenando el suero en un arcón congelador a -80° C.

También en situación basal, se llevó a cabo la recogida de una muestra de condensado del aire exhalado con un equipo EcoScreen (Jaeger, Wüzburg, Alemania), controlado mediante un neumotacógrafo (EcoVent, Jaeger). Se le solicitó a cada paciente que respirase, cómodamente sentado y con una pinza nasal, a través de una boquilla. Cuando se alcanzó una ventilación acumulada de 100 litros o el tiempo de respiración superó los 10 minutos, se dio por finalizado el procedimiento. Cada muestra de condensado del aire exhalado se fraccionó en tres alícuotas y también se almacenaron en un congelador a -80 °C.

En suero, se seleccionó un panel de biomarcadores relacionados con respuesta inflamatoria e inmune (interleucina [IL]-17A, IL-1 β , IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral [TNF]- α , proteína inflamatoria de macrófagos [MIP]-1 α , receptor “*toll-like*” soluble [ST]-2 y proteína C reactiva de alta sensibilidad [hs-PCR]), estrés oxidativo (8-isoprostano, glutatión [GSH] y glutatión peroxidasa [GSX]-1), daño/reparación tisular

(galectina-3 y procolágeno tipo III N-terminal [PIIINP]) y afectación cardíaca (propéptido natriurético cerebral N-terminal [NT-proBNP], troponina T cardíaca de alta sensibilidad [hs-TnT] y homocisteína). Como biomarcadores de inflamación de las vías aéreas, se determinaron las concentraciones en condensado del aire exhalado de IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α .

La mayoría de las determinaciones, tanto de suero como de condensado del aire exhalado, se realizaron mediante enzimo-inmunoanálisis (EIA), con reactivos específicos de Millipore Corp. (Billerica, MA, Estados Unidos), Abcam (Cambridge, Reino Unido) y Cloud-Clone Corp. (Katy, TX, Estados Unidos). En la tabla 3 se detallan los códigos de los *kits* empleados, así como los límites de detección de cada biomarcador y el coeficiente de variación intra-ensayo obtenido en su determinación.

Tabla 3. Reactivos empleados y características de las determinaciones de los distintos biomarcadores

Muestra/parámetro		Código del kit utilizado	Límite inferior de detección	Coefficiente de variación intra-ensayo
Suero				
	IL-17A	Milliplex Human High Sensitivity T Cell HSTMAG-28SK-06 (Millipore Corp.)	0,20 pg/ml	0,18 %
	IL-1β		0,18 pg/ml	0,62 %
	IL-6		0,041 pg/ml	0,71 %
	IL-8		0,12 pg/ml	0,097 %
	MIP-1α		0,076 pg/ml	0,98 %
	TNF-α		0,093 pg/ml	0,25 %
	sTLR-2	ab100563 (Abcam)	1,65 pg/ml	2,3 %
	hs-PCR	Método turbidimétrico (Advia 2400, Siemens Healthcare Diagnostics)	0,03 mg/l	2,1%
	8-isoprostano	ab175819 (Abcam)	10 pg/ml	3,13 %
	GSH	CEA294GE (Cloud-Clone Corp.)	1,23 µg/ml	7,5 %
	GPX1	ab193767 (Abcam)	0,4 ng/ml	2,6 %
	Galectina-3	ab188394 (Abcam)	0,16 ng/ml	1,81 %
	PIIINP	SEA573hu (Cloud-Clone Corp.)	62,5 pg/ml	2,34 %
	hs-cTnT	Inmunoensayo quimioluminiscencia tipo sandwich (Cobas e411 analyzer, Roche Diagnostics)	3 ng/ml	2,6 %
	NT-proBNP	Inmunoensayo quimioluminiscencia tipo sandwich basado en tecnología LOCI	3 pg/ml	1,7%
	Homocisteína	Nefrelometría (Dimension Vista, Siemens Healthcare Diagnostics)	2,0 µmol/l	7%
Condensado aire exhalado				
	IL-1β	Milliplex Human High Sensitivity T Cell HSTMAG-28SK-04-6STD (Millipore Corp.)	0,02 pg/ml	1,42 %
	IL-6		0,01 pg/ml	1,89 %
	IL-8		0,03 pg/ml	0,33 %
	TNF-α		0,004 pg/ml	1,51 %

Abreviaturas. IL: interleucina; MIP-1 α : proteína inflamatoria de macrófagos 1 α ; TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; sTLR-2: receptor “toll-like” soluble [ST]-2; hs-PCR: proteína C reactiva de alta sensibilidad; GSH: glutatión; GSX: glutatión peroxidasa; PIIINP: procolágeno tipo III N-terminal; hs-cTnT: troponina T cardíaca de alta sensibilidad; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal.

3.5. Espirometría lenta y forzada

Se empleó un módulo de espirometría integrado en el equipo MasterLab-body 6.0 (Viasys, Wuerzburg, Alemania), siguiendo las recomendaciones de la ATS/ERS (169, 182, 183). Dicho equipo cumple todas las especificaciones requeridas y, siguiendo las recomendaciones vigentes, se efectuó una calibración diaria a distintos flujos con una jeringa de tres litros.

El procedimiento seguido tanto para la espirometría lenta como para la forzada es el descrito por la SEPAR (184). Después de un periodo de reposo de 15 minutos, se indicaba a los participantes que se sentasen cómodos, en posición erecta y sin cruzar las piernas. Se les instruía previamente sobre la maniobra y se les colocaba una pinza nasal. Se efectuaron un mínimo de tres maniobras de capacidad vital forzada aceptables y un máximo de ocho (14).

La selección de los valores de capacidad vital forzada (FVC) y volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1) se hizo automáticamente, según la normativa de la ATS/ERS (169, 182, 183) (mejor resultado de las tres maniobras satisfactorias, que no exceda al siguiente en más del 5% ó 100 ml). El resultado fue convertido a condiciones BTPS y como valores de referencia se utilizaron los propuestos por la Global Lung Initiative (GLI) (185).

La espirometría fue repetida después de la administración de cuatro pulsaciones de salbutamol con una cámara espaciadora, considerando la prueba broncodilatadora positiva cuando se alcanzaba una mejoría en el FEV_1 o en la FVC mayor de 0,2 l y superior al 12% con respecto al valor previo (184).

3.6. Pletismografía corporal

Se llevó a cabo mediante el sistema MasterLab-body, versión 6.0. Se trata de un pletismógrafo de volumen constante que cumple todas las especificaciones requeridas por la ATS/ERS (169, 182, 186). El neumotacógrafo e integrador para registrar el volumen corriente fueron calibrados diariamente, con una jeringa de tres litros.

Después de un tiempo de reposo de 15 minutos y de familiarizar a cada sujeto con el procedimiento, se llevó a cabo la determinación, según las recomendaciones. Se instaba a los pacientes a hacer movimientos respiratorios contra la vía ocluida a una frecuencia respiratoria no superior a 1 seg^{-1} . Después se efectuaba una maniobra de volumen de reserva espiratoria (ERV), seguida por otra de capacidad inspiratoria (IC). El volumen de gas intratorácico se midió a nivel de capacidad residual funcional (FRC). La media de, al menos, tres determinaciones con una variación menor del 10% con respecto al valor máximo fue considerada como FRC. La capacidad pulmonar total (TLC) se estableció mediante la suma de la FRC y la IC. El volumen residual (RV) fue calculado restando a la TLC la capacidad vital inspiratoria (VC). Todos los volúmenes pulmonares fueron convertidos a condiciones BTPS y se emplearon las ecuaciones de referencia de Quanjer (187).

3.7. Determinación de la capacidad de difusión

La capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) se midió con el mismo sistema MasterLab-body, versión 6.0, por la clásica técnica de respiración única ("*single-breath*"). Las especificaciones y calibración del equipo, así como el procedimiento de medida se ajustaron siguiendo la normativa ATS/ERS (182). La

mezcla gaseosa empleada estaba constituida por 0,28% de CO, 9,5% de He y el resto de aire.

La DLCO fue expresada en mmol/min/kPa y corregida en función de la hemoglobina.

Los valores de referencia fueron los propuestos por Cotes J et al. (188)

3.8. Medida de la fuerza muscular

Con el mismo equipo de función pulmonar, se registró la presión inspiratoria máxima (P_Imax), durante una inspiración máxima contra la vía aérea ocluida. Se requirió una duración mínima de la maniobra inspiratoria de tres segundos, sin exceder los cinco, eligiendo la máxima presión generada tras el primer segundo (189). En todos los casos, se efectuó un mínimo de seis maniobras técnicamente correctas, con un descanso de un minuto entre ellas, requiriendo que las tres mejores no difirieran en más del 5%. El mayor valor obtenido fue seleccionado como P_Imax y como valores de referencia se manejaron los de Wilson SH et al. (190)

La fuerza muscular de extremidades se registró con el dinamómetro de mano TKK-5001 Grip A (Takei Scientific Instruments Co., Ltd, Niigata, Japón) [rango de medida: 0-100 Kg; fiabilidad: $\pm 3\%$]. Se practicaron tres determinaciones en cada mano separadas por 30 segundos, solicitando al paciente que con las piernas abiertas aproximadamente a la anchura de los hombros apretaran el dispositivo con la mano con la mayor fuerza posible durante 5 segundos, anotando el valor más alto de cada una.

3.9. Gasometría arterial basal

Se efectuó una punción arterial radial, tras comprobar la existencia de una adecuada circulación colateral mediante la maniobra de Allen, según las recomendaciones de la SEPAR (191). La muestra de sangre arterial obtenida mientras los pacientes respiraban aire ambiente fue medida con un gasómetro ABL90 (Radiometer Medical ApS, Brønshøj, Dinamarca).

3.10. Tomografía computarizada torácica

Se pautó una tomografía computarizada de tórax de alta resolución volumétrica a todos los sujetos del trabajo. El protocolo incluyó un topograma para determinar los límites del volumen a adquirir, desde los vértices pulmonares hasta las cúpulas diafragmáticas, en inspiración máxima, repitiéndose el estudio en espiración completa, ambos obtenidos en sentido craneocaudal. No se administró contraste oral ni intravenoso. Se instruyó previamente a los pacientes en cómo hacer las maniobras respiratorias mientras estaban tumbados en la mesa del equipo de TC.

Todos los exámenes se obtuvieron por el mismo personal del servicio de radiodiagnóstico y se realizaron en un equipo de TC de 16 detectores (Somatom Emotion 16, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania).

Los parámetros de irradiación se ajustaron de forma convencional con respecto a las características morfológicas de cada paciente: 120 kV, con corriente del tubo de 160 mA. El grosor de corte fue de 0,75 mm, con un incremento de reconstrucción de 0,5 mm, una relación de paso en el barrido espiral ("*pitch*") de 0,8 y un grosor de colimación de 0,6 mm. El equipo permite una colimación de $16 \times 0,75$ mm, con un

desplazamiento de mesa de 30 mm por rotación del tubo y un tiempo de rotación del tubo de 360° en 0,6 segundos. En todos los casos, se usaron dos algoritmos de reconstrucción estándar (FILTRO B41 para la valoración de las partes blandas y B90 de alta resolución para mejor evaluación del parénquima pulmonar).

El posprocesado de los datos se hizo en una consola de reconstrucción independiente (Leonardo, Siemens) utilizando un programa de análisis semiautomático (Software syngo InSpace4D para el análisis de parénquima pulmonar, Siemens Medical Solutions), que realiza una evaluación cuantitativa de la atenuación (análisis de densidades del parénquima pulmonar). Las imágenes transferidas a este equipo no se analizaron con fines diagnósticos sino de investigación y los datos fueron recogidos por el mismo radiólogo.

El *software* combina diferentes técnicas para la segmentación semiautomática basadas fundamentalmente en umbrales. Se aplicó un filtro de eliminación de ruido a todas las imágenes. El programa detecta automáticamente los puntos morfológicos de referencia de la caja torácica. Es decir, la tráquea, el pulmón derecho y el pulmón izquierdo. La tráquea y los bronquios hasta la octava generación fueron segmentados y excluidos de la evaluación del parénquima pulmonar, ya que se consideran de forma automática como integrantes del "espacio muerto respiratorio". Sin esta segmentación, las vías respiratorias se habrían detectado como áreas de enfisema ya que contienen aire con una densidad inferior a -950 unidades Hounsfield (UH).

El análisis de densidades se aplicó a los datos obtenidos por la TC, tanto en inspiración como en espiración. Inicialmente se practicó una segmentación tridimensional del pulmón de manera automática. Sobre la base de los puntos de referencia pulmonares,

el pulmón se detectó según las áreas con un umbral superior de -500 UH, delimitando los contornos de pulmón y de las vías respiratorias, clasificándolos inicialmente en pulmón derecho y pulmón izquierdo, pintando los límites del primero en rojo y los del segundo en verde (figura 10). En este proyecto, se analizaron los datos globales, así como los valores de cada pulmón individualmente y por tercios (superior, medio e inferior). En el modo de edición del programa de reconstrucción se puede especificar cómo se van a calcular los tercios pulmonares.

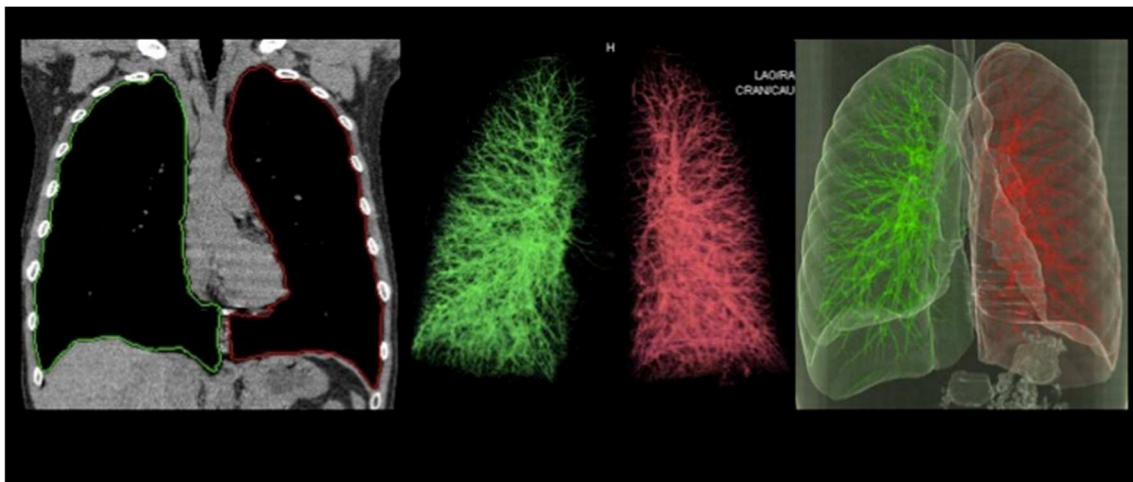


Figura 10. Ejemplo de segmentación tridimensional de ambos pulmones. El contorno del pulmón derecho se traza en rojo y el izquierdo en verde

El programa consigue el cálculo de tercios basado en el volumen pulmonar determinado automáticamente y en función del número de cortes que tiene el estudio. En este caso se seleccionó el modo volumétrico: el volumen entero de cada pulmón se divide en tres secciones volumétricas idénticas (figura 11).

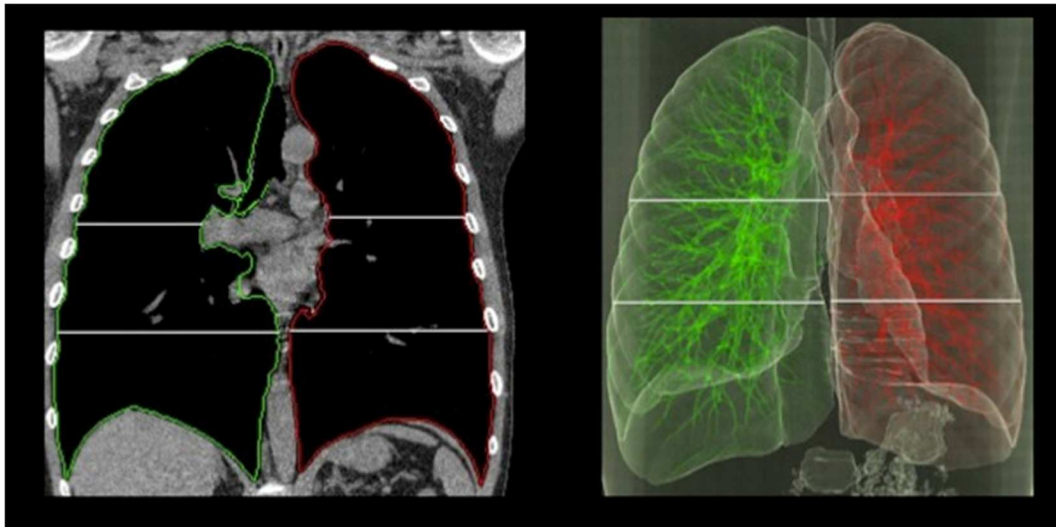


Figura 11. Representación volumétrica del contorno pulmonar y segmentados por tercios

La distribución de las medidas de atenuación mediante histogramas maneja tres tipos de modelos:

- Frecuencia absoluta, que representan el número de *vóxeles* de una densidad específica (figura 12).

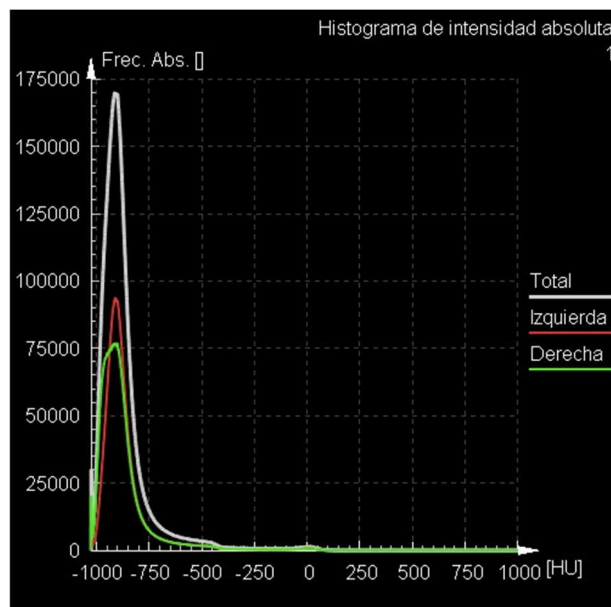


Figura 12. Distribución de las densidades de atenuación pulmonares en función de su frecuencia absoluta

- Frecuencia relativa, que corresponde al porcentaje de *vóxeles* de una densidad específica (figura 13).

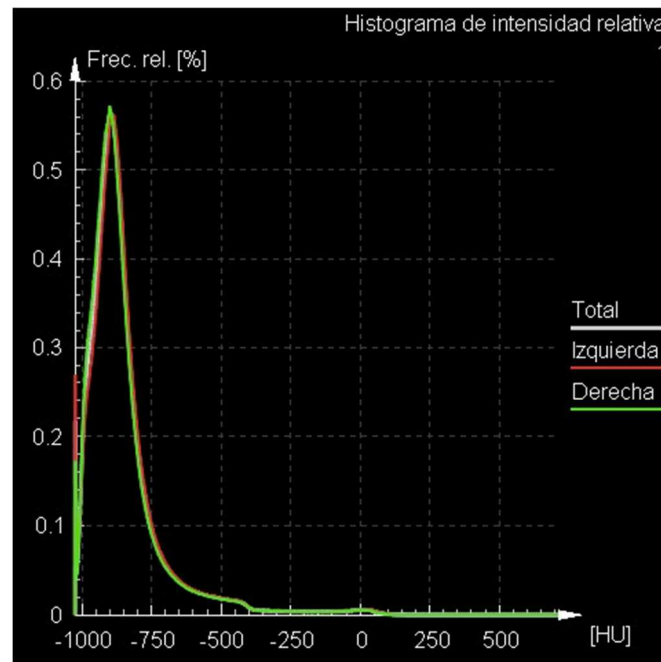


Figura 13. Distribución de las densidades de atenuación pulmonares en función de su frecuencia relativa. Los *vóxeles* de densidad -900 UH son aproximadamente el 0,6% de todos los *vóxeles* de pulmón segmentado

- Frecuencia acumulada. Se deriva del gráfico de la frecuencia relativa y corresponde a la fracción (porcentaje) de *vóxeles* por debajo de una densidad específica (figura 14).

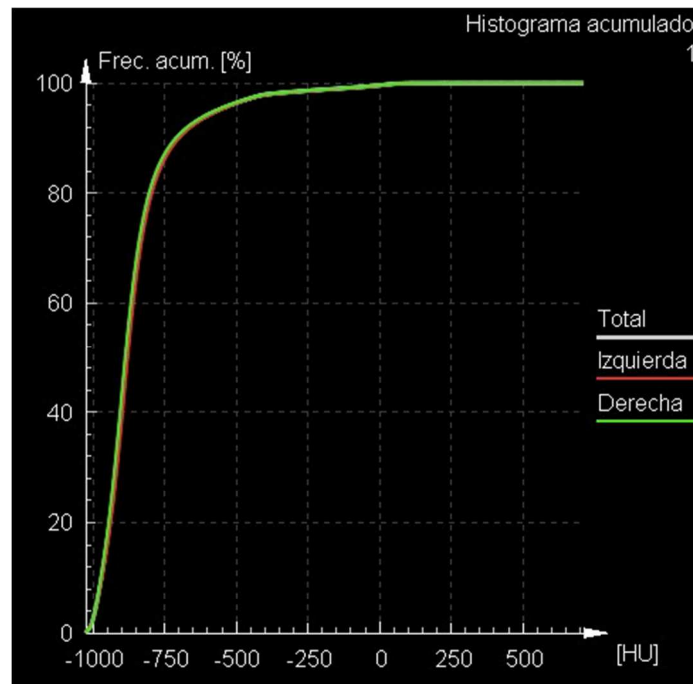


Figura 14. Distribución de las densidades de atenuación pulmonares en función de su frecuencia acumulada. En este caso, los vóxe/s de densidad inferior a -900 UH son aproximadamente el 20% de todos los vóxe/s segmentados del pulmón

Estos histogramas representan de una manera visual la atenuación del parénquima. Cuando predomina el enfisema, hay más vóxe/s de baja densidad y los histogramas están desplazados hacia la izquierda además de alcanzar un pico más alto. Para cuantificar los datos aportados por los histogramas, la información volumétrica de la atenuación pulmonar se analizó de manera global y según subrangos y percentiles, para el valor global de ambos pulmones, tanto en inspiración como en espiración.

3.10.1. Volumen y atenuación pulmonar

Mediante la segmentación automática, el primer valor que aporta el *software* es el volumen pulmonar total, de cada pulmón y por tercios. Determina además el volumen relativo que presenta cada uno de los pulmones (figura 15).

Se calculó de una manera automática la atenuación pulmonar media (o densidad pulmonar, MLD, *medium lung density*, en UH), con parámetros estadísticos de desviación estándar (DE) y de FWHM (*Full Width at Half Maximum*, anchura total a mitad del máximo). Esta última es una medida de la extensión de una función, que viene dada por la diferencia entre los dos valores extremos de la variable independiente, en los que la variable dependiente es igual a la mitad de su valor máximo.

	Total	Izquierda	Derecha
Vol. [ml]	5914	2942	2972
Vol. rel. [%]	100.0	49.7	50.3
MLD [HU]	-886	-892	-880
DE [HU]	163	156	169
FWHM [HU]	56	59	54
LAV [%]	47.5	49.0	46.0
HAV [%]	1.3	1.2	1.5

Figura 15. Tabla de información volumétrica y de densidades

El porcentaje de *vóxeles* con valores de atenuación por debajo de un umbral determinado, se conoce como el volumen de baja atenuación (LAV, siglas en inglés

Low Attenuation Level). En este caso, se usó como umbral una atenuación -950 UH, tanto en inspiración como en espiración.

También se determinó el volumen de alta atenuación (HAV, siglas en inglés *High Attenuation Level*). En este caso, se proporciona el porcentaje de *vóxeles* con una atenuación por encima de -500 UH.

3.10.2. Análisis por subrangos

Indica el porcentaje de *vóxeles* entre los dos valores de UH utilizados para definir dicho rango. En definitiva, se trata del porcentaje de área bajo el histograma relativo (figuras 16, 17). En la figura 16 el área azul representa el subrango entre -800 y -500 UH, que en este caso corresponde al 5% del área total bajo el gráfico.

Con este modo de análisis, se establecieron cuatro subrangos de valores de atenuación: de -1.000 a -951 UH se clasificó como subrango 1 (S1), de -950 a -901 UH como subrango 2 (S2), de -900 a -851 UH como subrango 3 (S3) y desde -850 a -801 UH como subrango 4 (S4). Se determinó el área relativa de pulmón que corresponde a cada subrango (figura 17). En este ejemplo, el subrango entre -1000 y -950 UH supone el 38,9% del área pulmonar total.

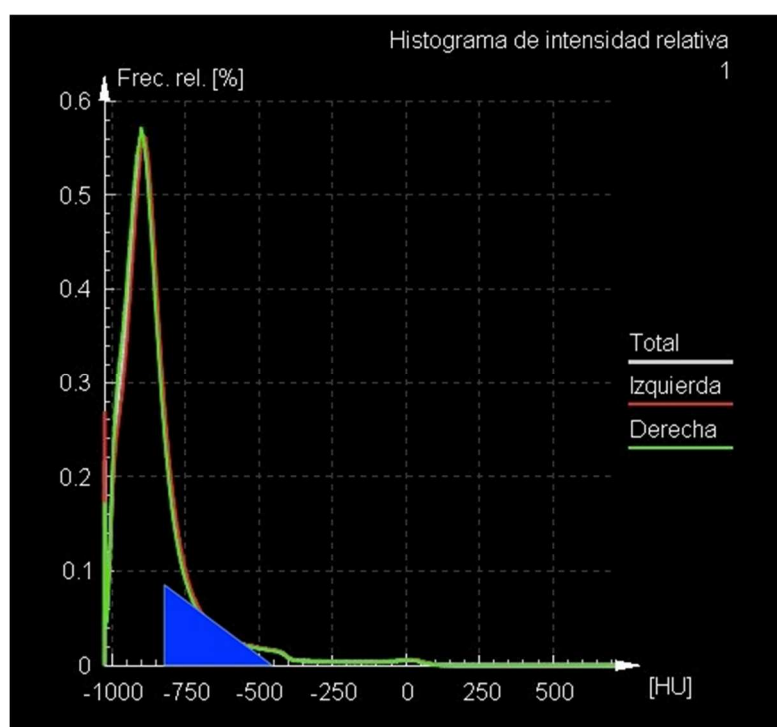


Figura 16. Representación del subrango entre -800 y -500 UH

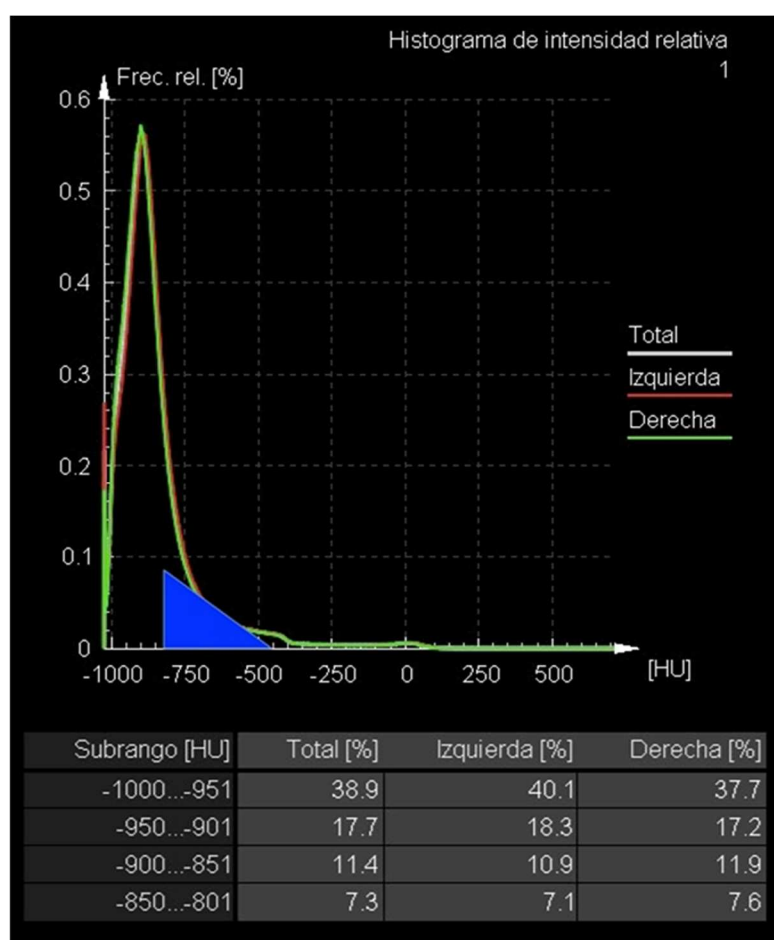


Figura 17. Distribución del área relativa global y de cada pulmón en los cuatro subrangos establecidos

En el enfisema pulmonar, predominan los subrangos correspondientes a los niveles de atenuación más bajos (figura 18), que tendrán valores porcentuales incrementados. De hecho, la extensión del enfisema se mide frecuentemente con un subrango desde el mínimo absoluto a un determinado valor de corte, que en nuestro caso se estableció en -950 UH.

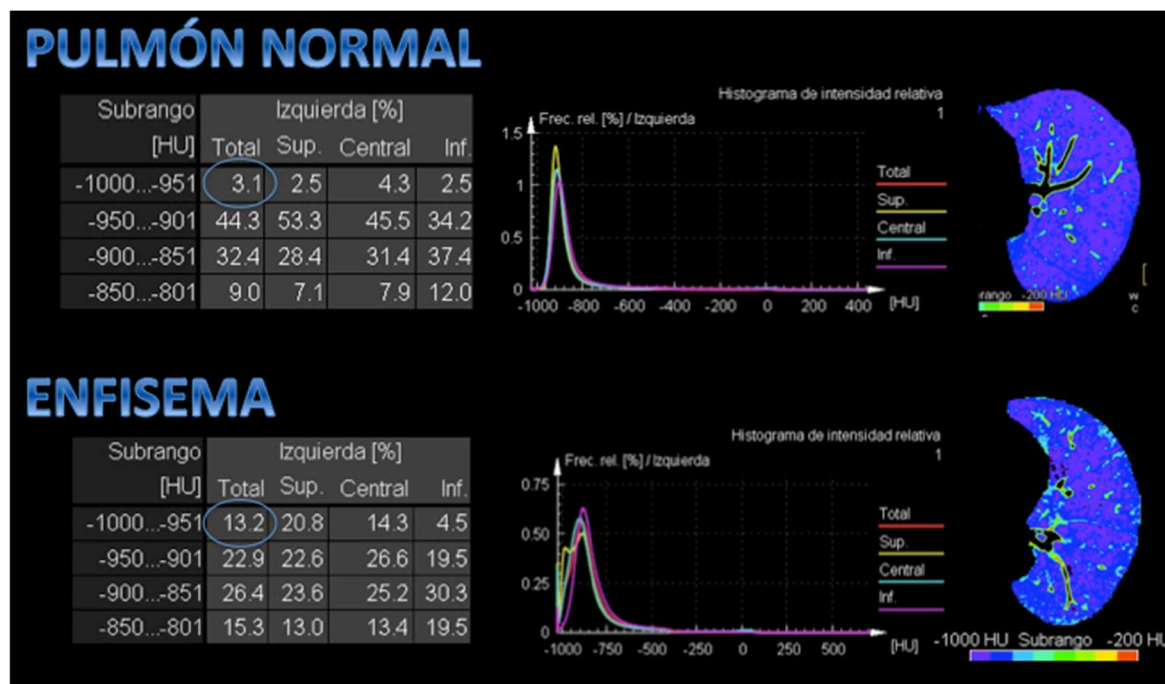


Figura 18. Comparación de la distribución por subrangos entre el pulmón de un sujeto normal y de un paciente con enfisema

3.10.3. Análisis por percentiles

Es una forma de mostrar la distribución de los histogramas de frecuencia relativa, en la que cada percentil indica el mayor valor de atenuación de las densidades pulmonares inferiores al porcentaje correspondiente. En general, el percentil para definir enfisema es el percentil 15, que señala el valor de atenuación correspondiente al 15% inferior de todo el espectro medido (figura 19). En los pacientes con enfisema, los percentiles tienen valores más bajos. En el ejemplo, el área azul representa el 15% menor de la

distribución del histograma relativo de densidades pulmonares, dado que corresponde a una densidad de -967 UH, que en este caso es el percentil 15.

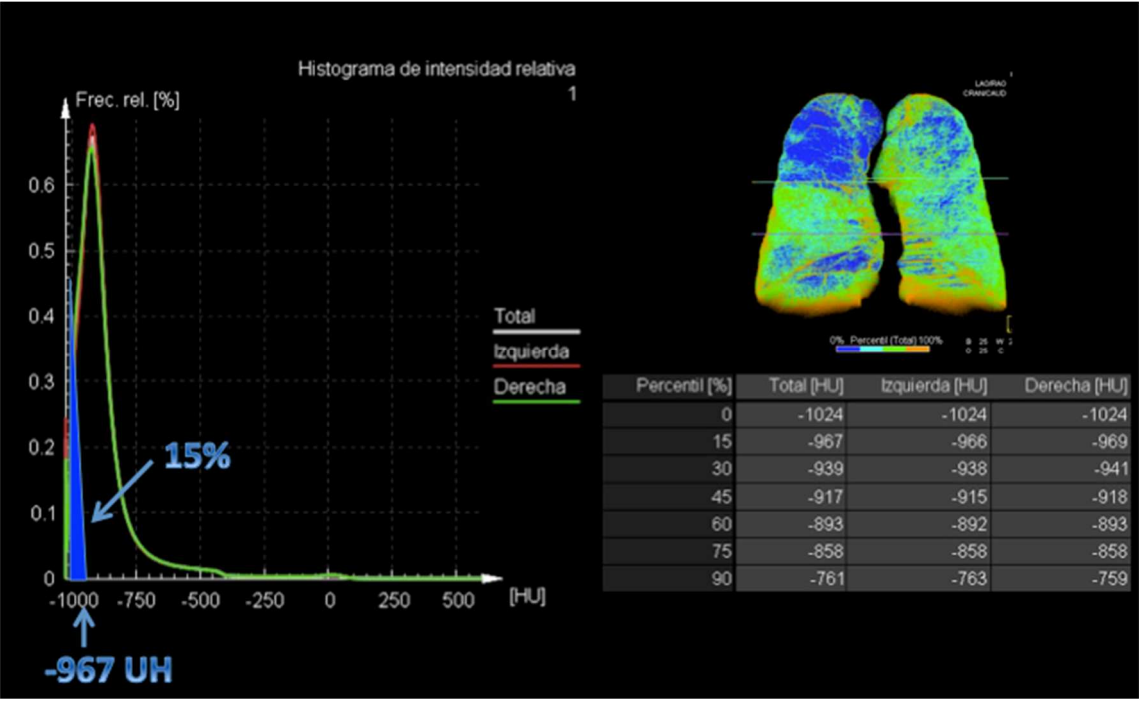


Figura 19. Ejemplo del cálculo de percentiles en la TC de un paciente con enfisema.

3.10.4. Índice de enfisema o bulla index

Una vez detectadas las áreas de baja densidad de atenuación, el *software* las clasifica de manera automática por grupos. Para este análisis, se considera que las bullas o agrupados de baja densidad (“LAV clusters”) son volúmenes independientes de baja densidad (burbujas de aire), definidos por un umbral inferior a las -950 UH. A su vez, las áreas enfisematosas se clasifican por tamaño y se dividen en cuatro clases, que sumadas dan el índice de enfisema: clase 1 (entre 2 y 8 mm³), clase 2 (8-65 mm³), clase 3 (65-120 mm³) y clase 4 (mayores de 120 mm³). En el grupo más pequeño (clase 1), se utilizó el límite inferior de 2 mm³ para minimizar la influencia del ruido en la evaluación.

El *software* mide el porcentaje de volumen pulmonar que ocupa cada clase por separado y el valor medio de todas las clases se denomina índice de enfisema (BI, siglas en inglés de *Bulla Index*). El BI se calcula como una media ponderada, donde las bullas mayores cuentan mucho más que las pequeñas (el máximo valor del volumen de una clase que se tiene en cuenta en el cálculo está limitado al 4%). Oscila entre 0 y 10, donde 0 corresponde a cuando no se detectan bullas y 10 cuando existen muchas bullas de todas las clases.

El BI es un sistema de análisis de enfisema que permite una evaluación más exhaustiva, dado que se trata de un índice objetivo y fiable para cuantificar la destrucción del parénquima además de determinar su localización. En la figura 20 se muestra la comparación del BI de un sujeto normal y de un paciente con enfisema. Este último tiene un BI de 4,7, mostrando muchas bullas de gran tamaño, que suponen más de 100 mm³ del volumen pulmonar.

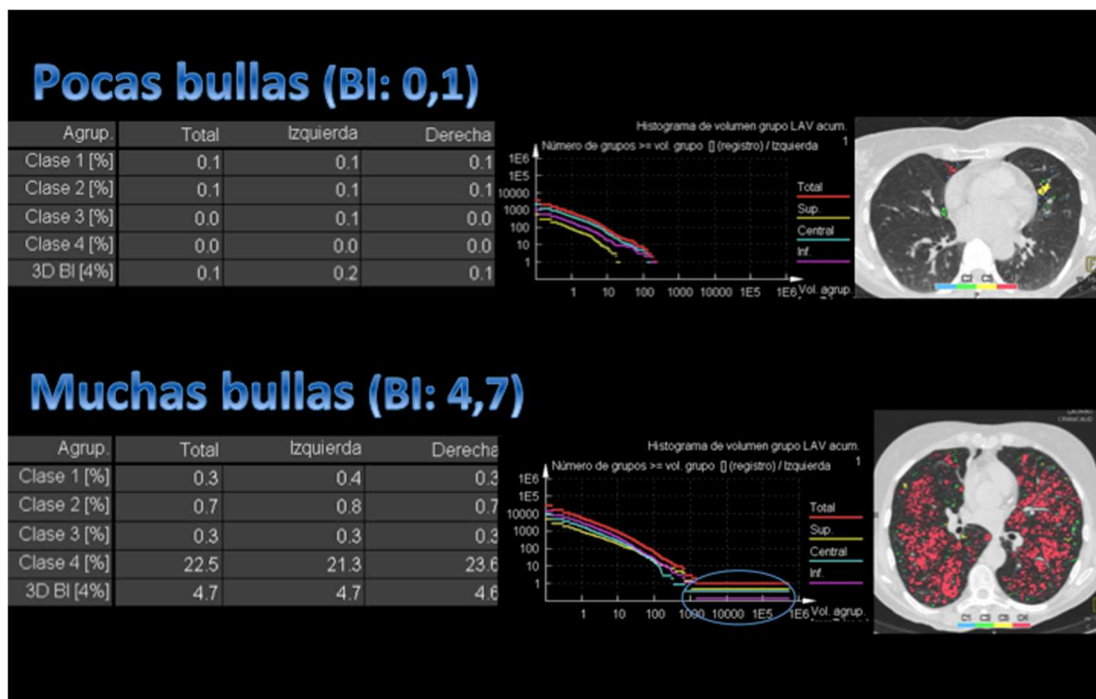


Figura 20. Comparación de un análisis de *bulla index* entre un sujeto normal y un paciente con enfisema.

3.11. Registro electrocardiográfico Holter de 24 horas

El ritmo cardíaco basal y potenciales arritmias fueron evaluadas mediante un electrocardiógrafo de 12 canales habitual (Micro AM, modelo KI 5600, Kontrom Instruments; Alemania) durante un periodo de 24 horas en los que los sujetos fueron instruidos para mantener su actividad física. Se registraron automáticamente los episodios de bradicardia o taquicardia sinusal, así como los eventos supraventriculares o ventriculares, contabilizando tanto el número total como en relación con las horas de registro.

3.12. Ecocardiografía transtorácica

Un cardiólogo experto llevó a cabo una ecocardiografía transtorácica en reposo a todos los sujetos basado en las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardíaca (EACVI) (192). Además, se evaluó de forma independiente con posterioridad.

El diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (LVEDD), diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (LVESD), grosor telediastólico de la pared posterior del ventrículo izquierdo (LVPW) y el grosor telediastólico del septo interventricular (IVS) se midieron a través de los trazados del modo M bidimensional, y la masa del ventrículo izquierdo (VI) fue calculada y ajustada de acuerdo con la superficie corporal total (192). La fracción de eyección del VI (FEVI) fue calculada a partir de los volúmenes telesistólico y telediastólico de VI medidos desde un plano apical de cuatro y dos cámaras, usando el método biplano modificado de Simpson (193). El área de la aurícula izquierda (LAA) se midió desde un plano apical de cuatro cámaras al final de la sístole, poco antes de la apertura de la válvula mitral.

Con una ecocardiografía Doppler de onda pulsada, usando el plano apical de cuatro cámaras, se determinaron las velocidades de flujo transmitral diastólica precoz (E) y sistólica auricular (A), y el tiempo de deceleración de la onda E (DT) de acuerdo con las recomendaciones de la EACVI para la evaluación de la función diastólica del VI (194). La valoración de la función diastólica se complementó con la velocidad de la porción lateral del anillo mitral medida mediante *Doppler* tisular (195).

Se determinó la ratio E/e' el pico transmitral precoz (E) entre la velocidad de desplazamiento del anillo mitral en la protodiástole (e'), usando la media de tres señales *Doppler* consecutivas. La disfunción diastólica y el llenado del VI fueron

graduados de acuerdo con los criterios actualmente manejados (196). La medición del área de la aurícula derecha (AD) se realizó en el plano de cuatro cámaras apical al final de la sístole trazando la interfase sangre-tejido de la AD (195). La excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) fue calculada como índice de la función sistólica longitudinal del ventrículo derecho (VD), situando un cursor de modo M a través del anillo tricuspídeo en una ventana estándar de cuatro cámaras apical, y midiendo la diferencia del desplazamiento longitudinal del anillo entre la telediástole y la telesístole (196, 197). La presión sistólica de la arteria pulmonar (PASP) se calculó añadiendo al valor de presión de la AD (RAP), estimado mediante el índice respiratorio de la vena cava inferior, al gradiente sistólico transtricuspídeo ($PASP = 4V^2 + RAP$, donde V = velocidad máxima del jet de regurgitación tricuspídea). Se asumió que la PASP era equivalente a la presión sistólica del VD (RVSP) en ausencia de estenosis pulmonar y/u obstrucción del tracto de salida ventricular (198).

3.13. Prueba de la caminata de seis minutos

Siguiendo las recomendaciones de la ATS/ERS (169, 199), se efectuaron dos pruebas consecutivas de caminata de seis minutos, con un intervalo de unos 15 minutos. Tanto antes de la caminata como al final de esta, se evaluó la disnea mediante la escala de Borg, la frecuencia cardíaca y la saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría digital (SpO_2). Las caminatas se llevaron a cabo en un pasillo del hospital de 30 metros de longitud y se siguieron las pautas de información e incentivación propuestas por la ATS (199). A efectos del análisis, se consideró la distancia recorrida en la segunda caminata.

3.14. Prueba de ejercicio cardiorrespiratorio progresivo

3.14.1. Equipo

- Equipo integrado con bicicleta ergométrica, analizador de gases espirados, neumotacógrafo, pulsioxímetro y electrocardiograma de 12 canales Oxycon Pro (Viasys).
- Esfigmomanómetro Hem-703C (Omron, Osaka, Japón).
- Bala de calibración 5% CO₂ y balance de nitrógeno (Linde Healthcare, Madrid, España).
- Equipo de resucitación cardiopulmonar con carro de parada convencional y desfibrilador.

3.14.2. Procedimiento

Se efectuó según las recomendaciones nacionales e internacionales vigentes (170, 200). Antes de comenzar, se explicó a los pacientes las características del procedimiento y del equipo. Se les informó sobre los objetivos y sobre los riesgos inherentes a la prueba, además de proporcionarles instrucciones sobre cómo comunicarse con el personal sanitario y sobre los motivos de interrupción del ejercicio. A aquellos pacientes que no estaban familiarizados con las bicicletas ergométricas, se les permitió practicar libremente antes del inicio de la prueba hasta que se sintiesen cómodos con el equipo. La altura del sillín de la bicicleta se ajustó a las características antropométricas de cada sujeto.

Los electrodos del electrocardiograma y el manguito del esfigmomanómetro fueron colocados de forma cuidadosa y se ajustó la mascarilla facial de forma que el paciente se sintiese relativamente confortable y no se detectasen fugas.

La prueba de ejercicio cardio-respiratorio siguió un protocolo incremental, con una fase inicial de reposo de dos minutos, un minuto de ejercicio sin carga, seguido por incrementos progresivos de 15 watios/minuto hasta el límite de tolerancia y una fase de recuperación de dos minutos. Los pacientes fueron estimulados a efectuar un esfuerzo regular a una cadencia de 60 ciclos/min y a prolongar la prueba hasta la limitación por síntomas (200). En la fase de recuperación, se solicitaba a los pacientes que mantuviesen el pedaleo sin carga para evitar una hipotensión post-ejercicio. Después de retirada la mascarilla, se preguntó a cada sujeto por los síntomas (tipo e intensidad) que determinaron la interrupción del ejercicio.

A lo largo de la prueba se midió, respiración a respiración, la fracción de oxígeno y dióxido de carbono en el aire espirado (F_{EO_2} y F_{ECO_2} , respectivamente), la carga de trabajo (W) y la ventilación minuto ($V'E$), con sus componentes (frecuencia respiratoria [f] y volumen corriente [V_T]) (figura 21). La frecuencia cardíaca (HR) y la saturación de oxihemoglobina (SpO_2) fueron obtenidas de los registros continuos del electrocardiograma y de la pulsioximetría digital. La medida de la presión arterial fue activada manualmente a intervalos de dos minutos. Al final de cada minuto de carga, se puntuó la intensidad de la disnea mediante una escala de Borg (201).

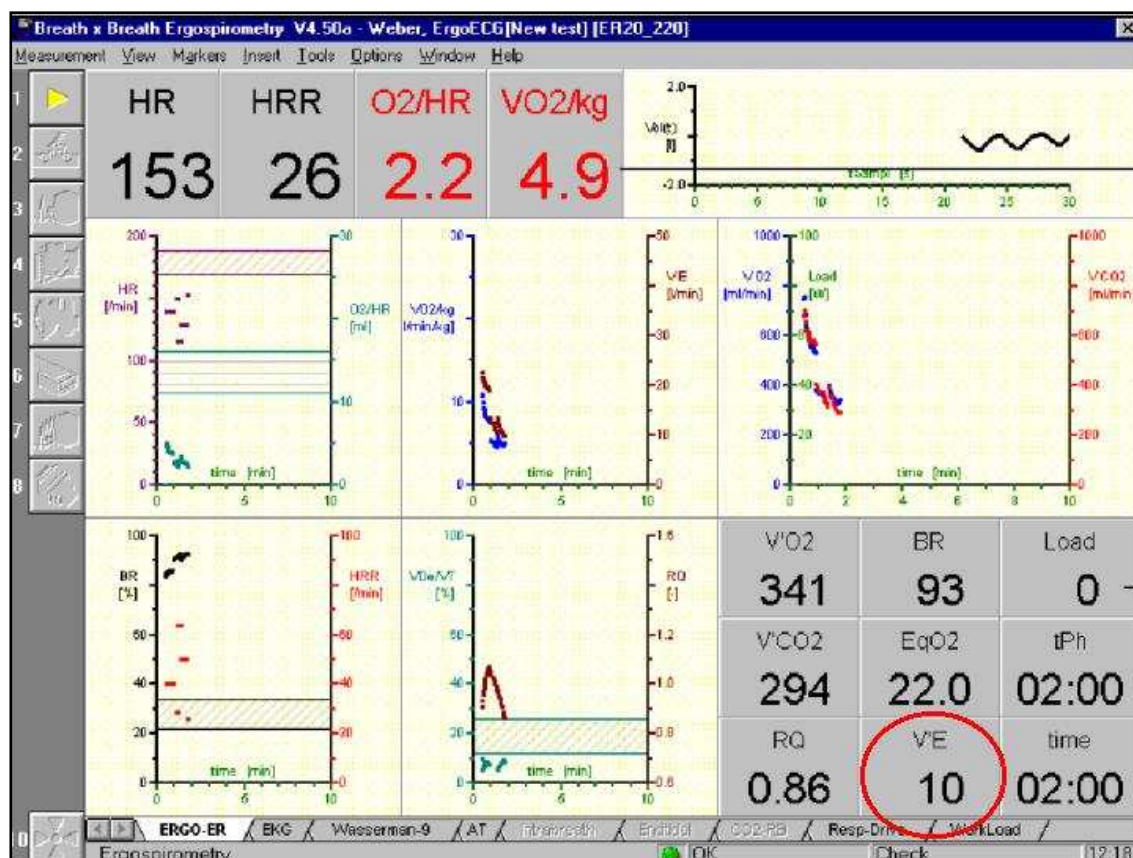


Figura 21. Ejemplo del registro de las variables respiratorias y cardíacas durante una prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo. El círculo rojo señala la ventilación minuto (V_E)

Se consideraron criterios para interrumpir la prueba la presencia de síntomas, como dolor precordial agudo, palidez súbita, falta de coordinación, confusión mental o disnea grave, o signos, como: 1) depresión del segmento ST superior a 1 mV; 2) inversión de la onda T; 3) extrasístoles ventriculares polimórficos o muy frecuentes ($> 6 \text{ min}^{-1}$); 4) taquicardia ventricular; 5) descenso brusco de la PA sistémica, a cifras inferiores a las de reposo o 20 mmHg en relación a la medición previa durante el ejercicio, y 6) desarrollo de hipertensión durante la prueba, presión sistólica superior a 250 mmHg o presión diastólica superior a 130 mmHg (200).

3.14.3. Variables calculadas

El consumo de oxígeno ($V'O_2$) fue determinado como la diferencia de flujo de O_2 entre el gas inspirado y espirado, expresado en L/min (en condiciones STPD).

$$V'O_2 = V'E \cdot [(1 \cdot F_{EO_2} - F_{ECO_2}) \cdot 0,265] - F_{EO_2}$$

Donde $V'E$ es la ventilación minuto y F_{EO_2} y F_{ECO_2} son las fracciones espiratorias de oxígeno y dióxido de carbono.

En ausencia de dióxido de carbono inspirado, se consideró a la producción de CO_2 ($V'CO_2$) como el flujo de dióxido de carbono exhalado desde el organismo a la atmósfera, expresado en condiciones STPD. El valor de la producción de CO_2 se halló calculando el volumen total de CO_2 exhalado en un período de tiempo.

$$V'CO_2 = F_{ECO_2} \cdot V'E$$

Donde F_{ECO_2} corresponde a la fracción espiratoria de dióxido de carbono.

El cociente de intercambio respiratorio (RER) correspondió al cociente entre la eliminación pulmonar de CO_2 y la captura pulmonar de O_2 y el umbral anaeróbico ("Anaerobic Threshold" [AT], % $V'O_2$ máximo) se determinó por el método indirecto de la V-slope.

Se calcularon los equivalentes ventilatorios de oxígeno (EqO_2) y de CO_2 ($EqCO_2$) como los cocientes $V'E/V'O_2$ y $V'E/V'CO_2$, respectivamente.

La reserva ventilatoria ("*Breathing reserve*" [BR], en %) se definió como la diferencia entre la ventilación máxima teórica (estimada como ventilación voluntaria máxima

[VVM]) y la ventilación minuto, medida en ejercicio pico, expresada como porcentaje de VVM. Para su cálculo, se empleó la siguiente fórmula:

$$BR = ([VVM - V'E \text{ pico}] / VVM) \cdot 100$$

El espacio muerto del volumen corriente (V_D/V_T , en %), o porción de volumen corriente (V_T) ventilando un espacio muerto fisiológico (V_D), se calculó como el cociente de la diferencia entre la presión *end-tidal* de CO_2 ($P_{ET}CO_2$) y el PCO_2 espirado mixto (P_ECO_2).

$$V_D/V_T = ([P_{ET}CO_2 - P_ECO_2] / P_{ET}CO_2) \cdot 100$$

La reserva cardiaca (HRR, %) correspondió a la relación entre la diferencia de la frecuencia cardiaca máxima teórica y el pico máximo de frecuencia cardiaca alcanzando en relación con la frecuencia cardiaca máxima teórica:

$$HRR = ([Máxima HR \text{ teórica} - HR \text{ pico}] / máxima HR \text{ teórica}) \cdot 100$$

El cociente entre el incremento de la frecuencia cardiaca y el incremento del consumo de oxígeno se definió como la pendiente de la respuesta cardiovascular (HR slope, en 1/mL/Kg). Por último, se determinó el pulso de oxígeno (O_2/HR en ml), que corresponde al consumo de O_2 por ciclo cardiaco.

Todas las variables fueron analizadas en reposo y en esfuerzo pico o máximo. Como valores de referencia para la potencia máxima, consumo de oxígeno máximo, ventilación máxima y frecuencia cardiaca máxima se utilizaron los de Jones PW et al. (176)

En reposo y cada dos minutos durante el ejercicio, se registró la curva flujo-volumen respirando a volumen corriente, mediante el programa de análisis *intra-breath* del sistema OxyconPro (Viasys) (figura 22).

A partir de al menos cinco ciclos de flujo-volumen, se determinó el volumen corriente y la frecuencia respiratoria (202). También se registró el consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$) en el momento del análisis *intra-breath*.

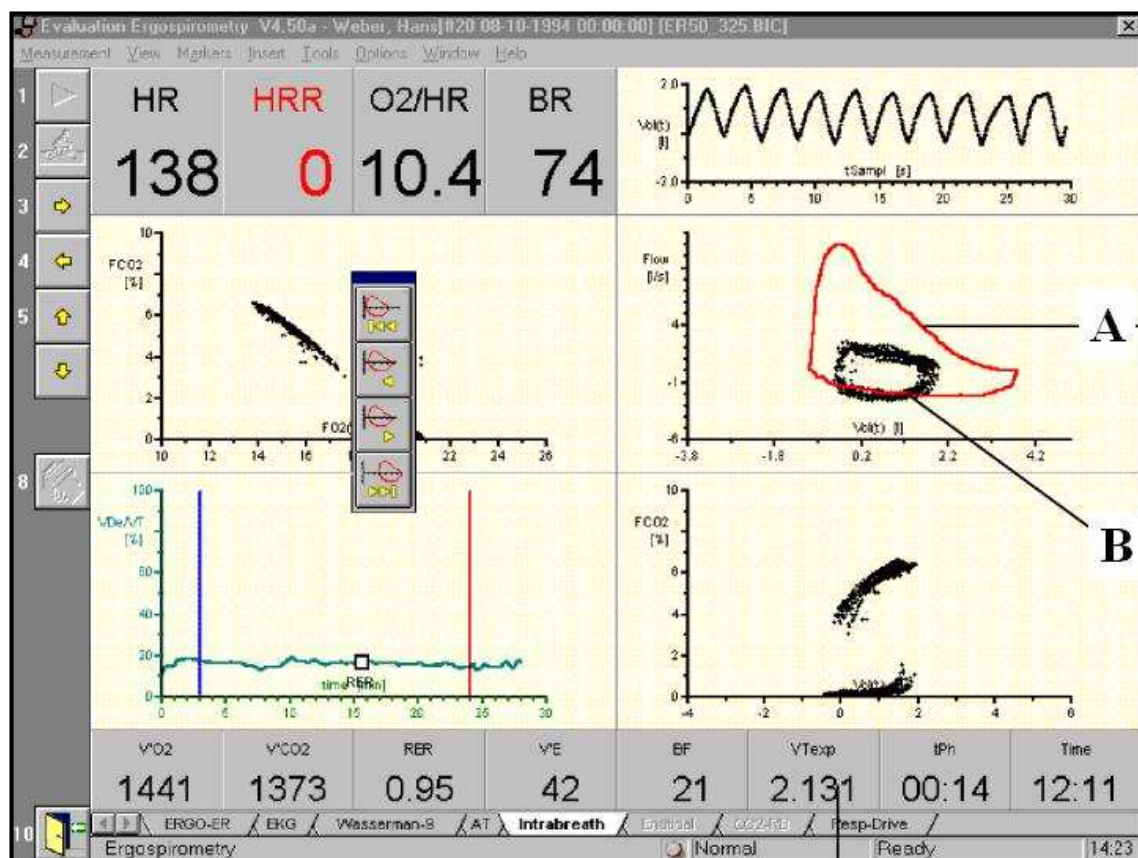


Figura 22. Análisis *intra-breath* durante el ejercicio. Se muestra la curva flujo-volumen forzada en reposo (A) y la curva flujo-volumen a volumen corriente durante el ejercicio (B)

Por último, se le pidió al sujeto que practicara una maniobra de capacidad inspiratoria por duplicado, con objeto de posicionar la curva flujo-volumen a volumen corriente

sobre la curva flujo-volumen forzada y poder calcular el volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV) (figura 23) (202, 203). Dicho volumen se expresó en valor absoluto y normalizado para la capacidad pulmonar total (TLC) de cada sujeto, medida por pletismografía (203). También se determinó el volumen pulmonar tele-espiratorio (EILV), sumando el volumen corriente al EELV (202).

Para valorar el cambio en el EELV y en el EILV durante el ejercicio, se compararon los valores correspondientes a la máxima carga registrada con los de reposo. Se consideró que se había desarrollado hiperinsuflación dinámica cuando el EELV durante el ejercicio resultó superior al valor obtenido en reposo (204).

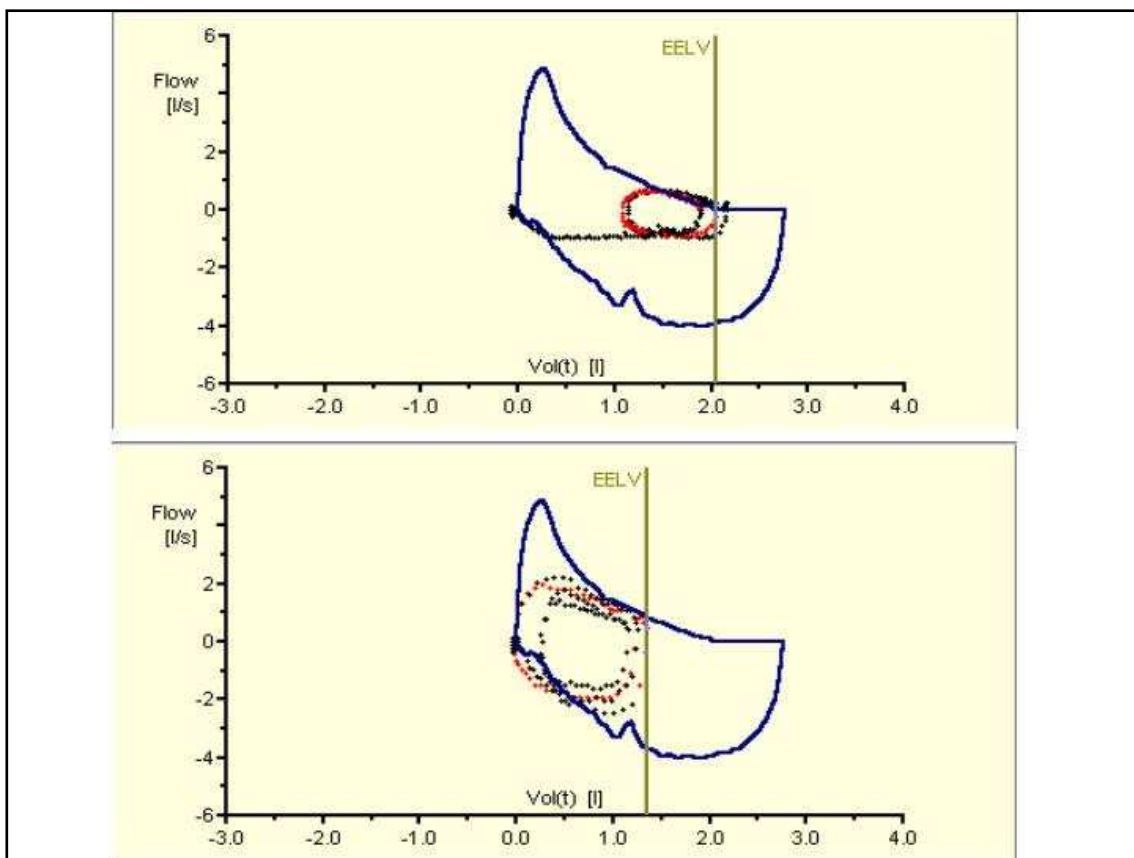


Figura 23. Ejemplo de la superposición de la curva flujo-volumen forzada con la curva flujo-volumen a volumen corriente para el cálculo del volumen pulmonar tele-inspiratorio (EELV) en reposo (panel superior) y durante el ejercicio (panel inferior)

3.15. Estimación de parámetros hemodinámicos durante el ejercicio mediante la técnica de reinhalación de gases inertes

A los sujetos investigados se les midió de forma no invasiva el gasto cardiaco y diversos parámetros cardiopulmonares relacionados durante el ejercicio mediante un método de intercambio de gases pulmonar denominado reinhalación de gases inertes, utilizando el dispositivo Innocor® (Innovision, Odense, Dinamarca). Este equipo mide el flujo sanguíneo pulmonar (PBF) usando una bolsa de reinhalación que contiene un bolo de óxido nitroso (N_2O [0,5%]), hexafluoruro de azufre (SF_6 [0,1%] y oxígeno (O_2 [28%]) diluido con aire atmosférico (figura 24) (205).



Figura 24. Componentes del dispositivo Innocor® 1. Equipo compacto de medición del gasto cardiaco; 2. Manguito de presión; 3. Pulsioxímetro; 4. Medidor de flujo respiratorio y válvula de reinspiración; 5. Bolsa de reinhalación.

Al paciente se le hacía respirar mínimas cantidades de dos gases, uno soluble (N_2O) y otro insoluble (SF_6) en la sangre, a través de un sistema respiratorio de circuito cerrado durante un corto periodo de tiempo.

3.15.1. Equipo

- Cicloergómetro Ergoselect VIAsprint® 150 P (Ergoline GMBH, Blitz, Alemania)
- Dispositivo compacto de medición no invasiva del gasto cardiaco Innocor® (Innovision, Odense, Dinamarca) compuesto por:

- Analizador de gases fotoacústico
- Medidor de flujo respiratorio
- Válvula y bolsa de reinspiración
- Oxímetro de pulso de doble longitud de onda
- Módulo oscilométrico de medición de presión arterial no invasivo

3.15.2. Procedimiento

El paciente se colocaba una pinza nasal y se le solicitaba que respirara a volumen corriente a través de una válvula respiratoria mediante una pieza bucal y un filtro antibacteriano. Cuando finalizaba la espiración se activaba la válvula para que el paciente pudiera inspirar y espirar (reinhalar) de una bolsa de goma de 3 litros durante unos 10-20 segundos. Se le pedía que intentara vaciar la bolsa en cada inspiración y que respirara a un ritmo ligeramente más elevado del habitual. Después de este periodo, se volvía a conectar al paciente a aire ambiente y se terminaba la medición.

La bolsa se llenaba previamente con una mezcla enriquecida con oxígeno (O_2) que contenía dos gases no presentes en el organismo como son el N_2O y SF_6 . Estos gases junto con el CO_2 se medían constante y simultáneamente en la pieza bucal mediante un analizador de gas fotoacústico.

El N_2O es soluble en sangre, por lo que es absorbido mientras la sangre atraviesa los pulmones a una velocidad, que es proporcional al flujo sanguíneo. Por tanto, cuanto más elevado es el gasto cardíaco más elevada es la velocidad de eliminación (pendiente de la curva de medición del gas). Por el contrario, el SF_6 no es soluble en sangre, por lo que permanece en estado gaseoso y se utiliza para calcular el volumen pulmonar del cual se elimina el gas soluble.

Mediante el uso de un pulsioxímetro incorporado al equipo, se midió la frecuencia cardíaca (HR) durante la prueba y este parámetro permitió calcular el volumen sistólico de eyección (SV). Además, la saturación de oxígeno en sangre arterial (SpO_2) indicaba si la oxigenación era normal y, en consecuencia, si se había desarrollado un cortocircuito intrapulmonar significativo ($SpO_2 < 95\%$).

Mediante un sistema oscilométrico no invasivo para medición de la presión arterial (BP), se realizaron mediciones de la presión arterial sistólica (SYS), presión arterial diastólica (DIA) y presión arterial media (MAP).

Para cada medición, las principales variables obtenidas fueron el gasto cardíaco (CO), el índice cardíaco (CI), el consumo de oxígeno (VO_2/kg), el volumen sistólico (SV) y la diferencia arterio-venosa de oxígeno (A-V O_2 diff) (figura 25).

I.D.		091063		Pedersen, Knud		2005/05/10 16:09:38	
	Date	Time		<div>CO 4.4 l/min</div> <div>CI 2.0 l/min/m²</div> <div>VO₂/kg 2.5 ml/min/kg</div> <div>SV 79 ml</div> <div>A-V O₂ diff. 27 %</div>		<div>Patient</div> <div>Pt. Data</div> <div>Test Param.</div> <div>Test</div> <div>Demo</div> <div></div> <div>Print. Prev</div> <div>Help</div> <div>Exit Meas</div>	
Ex. 1	2005/04/08	15:29:55					
1:1	2005/04/08	15:33:24					
1:2	2005/04/08	15:36:28					
1:3	2005/04/08	15:39:26					
Ex. 2	2005/04/28	09:44:28					
2:1	2005/04/28	10:20:29					
Test: 1 out of 4 <div>Delete</div> <div>⬆</div> <div>⬆</div> <div>⬇</div> <div>⬇</div>							
Results		Details		Graphs		Data Table	
				DataView 1-4		DataView 5-8	
Bag closed		--		Cylinder 87 bar		HR 56	
						SpO ₂ 97	
						Cuff 0 mmHg	

Figura 25. Pantalla de resultados con las principales variables hemodinámicas proporcionadas por el sistema de medición no invasiva del gasto cardiaco Innocor®

La prueba de reinhalación se llevó a cabo integrada en un protocolo de ejercicio incremental en el que se hacía al paciente estar durante cuatro minutos en reposo, posteriormente realizaba un minuto de pedaleo sin carga y tras éste aumentos de potencia de 15 watios cada minuto. Se obtuvieron tres determinaciones, una durante la fase de reposo, otra a 15 W de carga de trabajo y la tercera a 45 W.

3.15.3. Variables calculadas

En cada una de dichas determinaciones, el cálculo del flujo sanguíneo pulmonar (PBF) se hizo a través de la tasa de eliminación del N₂O durante las últimas tres respiraciones

de la reinhalación usando una forma modificada del principio de Fick (206) sugerida por Bornstein A (207):

$$\dot{Q}_{l/min} = \frac{\dot{V}_{N_2O}}{F\bar{A}_{N_2O} \cdot \alpha_{N_2O}} \cdot \frac{60}{t}$$

Donde \dot{Q} es el flujo sanguíneo pulmonar (PBF); \dot{V}_{N_2O} es el volumen de N₂O absorbido durante el periodo de reinhalación; $F\bar{A}_{N_2O}$ es la concentración alveolar media espirada de N₂O durante el periodo de reinhalación; α_{N_2O} es la constante de solubilidad del N₂O en sangre (0,474 ml/ml per atm a 37°C); y t el tiempo en segundos. El \dot{V}_{N_2O} fue calculado mediante la diferencia de los volúmenes totales reinhalados, inicial y final, y de las concentraciones alveolares simultáneas de N₂O espirado durante ese tiempo (figura 26). En este contexto, el volumen de reinhalación total corresponde con el volumen de la bolsa de reinhalación calculado a partir de la curva de dilución del SF₆ y un volumen tisular pulmonar equivalente que actúa como un depósito reversible de N₂O. De esta forma:

$$V_{tot} = V_{LB} + V_{tiss} \cdot \lambda_{tiss}$$

Donde V_{tot} es el volumen total reinhalado; V_{LB} es el volumen de la bolsa de reinhalación; V_{tiss} es el volumen tisular pulmonar, calculado como 5,8 x peso del paciente en kg; y λ_{tiss} es la constante de solubilidad del N₂O en el tejido pulmonar (0,42 ml/ml per atm a 37°C)(208).

Sólo las medidas en las que la curva del SF₆ indicaba una mezcla completa de gases se incluyeron en el análisis.

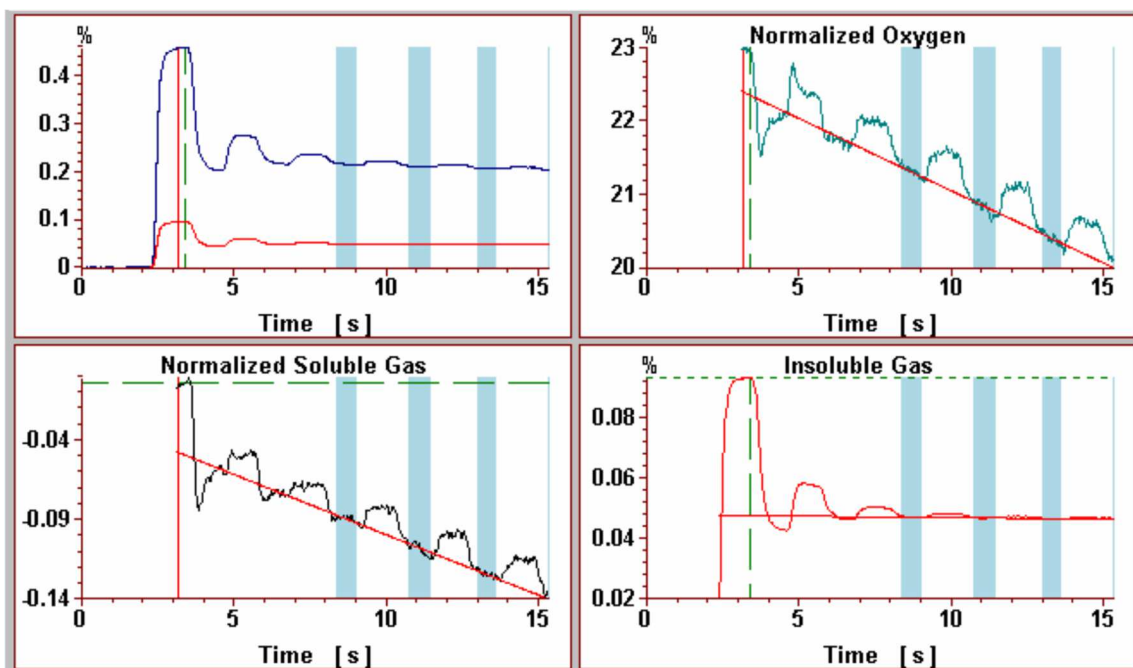


Figura 26. Ejemplo de las curvas de reinhalación de oxígeno, N_2O (gas soluble), y SF_6 (gas no soluble) en un paciente del estudio

4. VARIABLES ANALIZADAS

En cada paciente, se recogieron las siguientes variables:

- *Grupo* (EPOC / CONTROL)
- *Características antropométricas*: sexo (femenino/masculino), edad (años), peso (Kg), talla (cm), índice de masa corporal (Kg/m^2), índice de masa grasa (Kg/m^2), índice de masa magra (Kg/m^2).
- *Hábito tabáquico* (fumador activo/exfumador/no fumador), cigarrillos/día, paquetes x año.
- *Datos clínicos*: índice de comorbilidad de Charlson, edad al diagnóstico de EPOC, tratamiento habitual (agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta, agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada, anticolinérgicos de acción corta, anticolinérgicos de acción prolongada, teofilinas, corticoides inhalados, corticoides sistémicos, inhibidores fosfodiesterasa-4, N-acetilcisteína [Sí/No], otros), exacerbaciones año previo, ingresos hospitalarios año previo, escala de disnea mMRC, gravedad GOLD (moderada/grave/muy grave), riesgo GOLD (A/B/C/D), índice BODE, índice ADO.
- *Cuestionarios*: cuestionario respiratorio St. George (dominios síntomas, actividad e impacto y puntuación total), CAT, IPAQ.
- *Biomarcadores en plasma*: IL-17A (pg/ml), IL-1B (pg/ml), IL-6 (pg/ml), IL-8 (pg/ml), MIP-1 α (pg/ml), TNF- α (pg/ml), homocisteína ($\mu\text{mol/l}$), NT-proBNP

(pg/ml), PCR (mg/l), Hs-cTnT (ng/ml), galectina-3 (ng/ml), receptor toll-like soluble (sTLR-2) (pg/ml), GSH (mg/ml), GPX (mg/ml), PIIINP (ng/ml), 8-isoprostano (pg/ml).

- *Biomarcadores en condensado del aire exhalado:* IL-1 β (pg/ml), IL-6 (pg/ml), IL-8 (pg/ml), TNF- α (pg/ml).
- *Espirometría lenta y forzada:* VC (l), IC (l), FVC (l), FEV₁ (l), FEV₁/FVC, FEF_{25-75%} (l/s), FEF_{25%} (l/s), FEF_{50%} (l/s), FEF_{75%} (l/s), pre- y post-broncodilatador.
- *Pletismografía:* FRC (l), TLC (l) y RV (l).
- *Capacidad de difusión:* DLCO (mmol/min/kPa), DLCO/VA (mmol/min/kPa/l)
- *Fuerza muscular:* P_{lmax} (kPa), fuerza en mano derecha e izquierda (Kg).
- *Gasometría arterial:* pH, PaO₂ (mmHg), PaCO₂ (mmHg), CO-Hb (%), HCO₃⁻ (mEq/l), Hb (g/dl).
- *TCAR torácica:* todas las variables se recogen tanto en inspiración como en espiración, para ambos pulmones y para el lado izquierdo y el derecho de cada pulmón. Volumen pulmonar total (ml), % correspondiente al pulmón derecho e izquierdo, valor de atenuación media (UH), desviación estándar (UH), anchura a mitad de pico (FWMH) (UH), volumen de atenuación inferior (LAV o *Low Attenuation Level*) (%), volumen de atenuación superior (HAV o *High Attenuation Level*) (%), subrango -1000 a -951 (UH), subrango -950 a -901 (UH), subrango -900 a -851 (UH), subrango -850 a -801 (UH), percentil 15 (UH), percentil 30 (UH), percentil 45 (UH), percentil 60 (UH),

percentil 75 (UH), percentil 90 (UH), bullas clase 1 (%), bullas clase 2 (%), bullas clase 3 (%), bullas clase 4 (%), *bull index* total (%).

- *Registro electrocardiográfico Holter de 24 horas*: bradicardia (n), eventos supraventriculares (n, n/h) y eventos ventriculares (n, n/h).
- *Ecocardiografía transtorácica*: LVEDD (cm), LVESD (cm), IVS (cm), LVPW (cm), LVEDV (mL), LVESV (mL), índice masa VI, (g/m^2), FEVI (%), LAA (cm^2), velocidad máxima onda E (cm/s), velocidad máxima onda A (cm/s), ratio E/A, tiempo de deceleración (ms), onda e' (cm/s), ratio E/e', RAA (cm^2), TAPSE (cm), PASP (mmHg).
- *Prueba de la caminata de seis minutos*: distancia recorrida (m), escala de Borg y SpO_2 (%), pre y post-caminata.
- *Prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo*: $\dot{V}'\text{E}$ basal (L/min), EqCO_2 basal, $\text{V}_\text{D}/\text{V}_\text{T}$ basal (%), SpO_2 basal (%), HR basal (min^{-1}), $\dot{V}'\text{O}_2$ basal (mL/min), RER basal, W pico (wat), $\dot{V}'\text{E}$ pico (L/min), BR (%), f pico (min^{-1}), V_T pico (mL), EqCO_2 pico, EqO_2 pico, $\text{V}_\text{D}/\text{V}_\text{T}$ pico (%), SpO_2 pico (%), PaO_2 pico (mmHg), PaCO_2 pico (mmHg), P(A-a)O_2 pico (mmHg), HR pico (min^{-1}), HRR (%), HR slope ($1/\text{mL}/\text{Kg}$), O_2/HR pico (mL), $\dot{V}'\text{O}_2$ pico (mL/min , % teórico, $\text{mL}/\text{min}/\text{Kg}$), $\dot{V}'\text{O}_2$ slope ($\text{mL}/\text{min}/\text{wat}$), AT (% $\dot{V}'\text{O}_2$ máximo). *Análisis intra-breath*: Potencia [W (wat)], volumen corriente [V_T (l)], frecuencia respiratoria [BR], consumo de oxígeno [$\dot{V}'\text{O}_2$ (ml/min)], volumen pulmonar tele-espiratorio [EELV (l)], volumen pulmonar tele-espiratorio normalizado para la capacidad pulmonar total [EELV/TLC (%)] y volumen pulmonar tele-

inspiratorio [EILV (I)] en cada minuto del ejercicio. Cambio en EELV (I) y en EILV (I). Hiperinsuflación dinámica (SI/NO).

- *Medición no invasiva del gasto cardiaco durante el ejercicio:* gasto cardiaco (CO) [l/min], índice cardiaco (CI) [l/min/m²], consumo de oxígeno promediado por peso (VO₂/kg) [ml/min/Kg], volumen sistólico (SV) [ml], diferencia arterio-venosa de oxígeno (A-V diff) [%], saturación de oxígeno (SpO₂) [%], frecuencia cardiaca (HR) [min⁻¹], presión arterial sistólica (PASys), diastólica (PAD) y media (PAM) [mmHg], en reposo y a 15 y 45 watios, pendientes de VS, CO y CI con respecto a potencia (W) o consumo de oxígeno (VO₂).

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se muestran como número (porcentaje), media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartílico), según sus características y distribución. En todas las variables cuantitativas, el ajuste a la distribución normal fue verificado mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Para las comparaciones entre grupos se aplicó la prueba de chi-cuadrado para las variables cualitativas y las pruebas de t-Student o Mann-Whitney para las variables cuantitativas, dependiendo de su distribución.

La relación entre variables fue evaluada mediante análisis de correlación de Pearson, o de Spearman para las variables que no seguían una distribución normal. Aquellas variables que alcanzaron una relación significativa con la respuesta cardiaca al ejercicio fueron introducidas en un análisis de regresión lineal múltiple, que usó el método de pasos escalonados hacia delante para identificar determinantes independientes de la respuesta del volumen sistólico al ejercicio (VS/ VO_2). En dicho modelo, las variables predictoras fueron retenidas si su adición mejoraba significativamente ($p < 0.05$ la fracción de variabilidad explicada (r^2)). Otros aspectos explorados incluyeron la desviación estándar de los residuales, los cambios en la distribución de los residuales y la homogeneidad de la varianza con respecto a los predictores.

Todas las pruebas estadísticas se efectuaron con contraste bilateral y un valor de p menor de 0,05 fue considerado significativo. Se usó el programa SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) para los análisis.

IV. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Fueron incluidos en el protocolo 58 pacientes consecutivos con EPOC y 25 controles sanos. Ambos grupos resultaron homogéneos en sus principales variables antropométricas, sin detectarse diferencias en cuanto al sexo, edad, talla, índice de masa corporal, índice de masa grasa ni índice de masa libre de grasa (**tabla 4, figura 27**).

Debido a los diferentes criterios de inclusión, todos los pacientes con EPOC eran fumadores activos o exfumadores, mientras que los sujetos del grupo control no tenían historia previa de tabaquismo. Como resultaba esperable, los pacientes con EPOC tenían un mayor nivel de disnea basal que los sujetos control (**tabla 4**).

Tabla 4. Características generales de los sujetos del estudio

		Grupo EPOC	Grupo control	P
Sexo, n (%)				0,437
	Mujeres, n (%)	19 (33%)	7 (28%)	
	Hombres, n (%)	39 (67%)	18 (72%)	
Edad, años		62 ± 10	58 ± 8	0,175
Talla, cm		167 ± 7	170 ± 8	0,072
Peso, Kg		75 ± 13,2	77 ± 14	0,539
BMI, Kg/m ²		26,8 ± 4	26,4 ± 3,4	0,633
FMI, Kg/m ²		9 ± 2,8	8 ± 2,2	0,117
FFMI, Kg/m ²		17,7 ± 2,9	18,4 ± 2,8	0,314
Tabaquismo		58 (100%)	0	< 0,001
	Activo, n (%)	25 (43%)	0	< 0,001
	Pasado, n (%)	33 (57%)	0	< 0,001
Disnea, mMRC		0	1 ± 1	0,001

BMI: índice de masa corporal; FMI: índice de masa grasa; FFMI: índice de masa libre de grasa; mMRC: *modified Medical Research Council*.

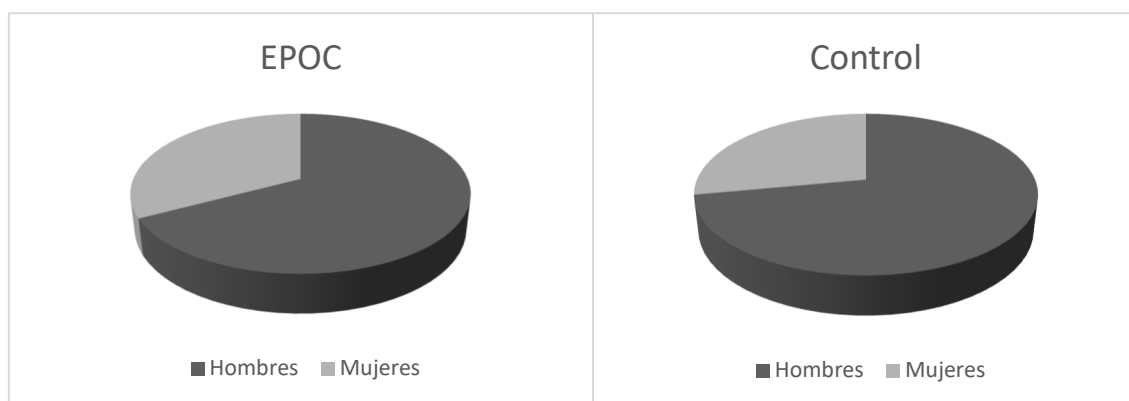


Figura 27. Distribución por sexo de los sujetos del estudio

1.1 Características clínicas de los pacientes con EPOC

Los pacientes con EPOC mostraban una limitación al flujo aéreo de moderada a muy grave, predominando aquellos con obstrucción moderada (**tabla 5**).

Por fenotipos clínicos, los pacientes más frecuentes fueron los no exacerbadores, tanto con enfisema como con bronquitis crónica (52 y 27%, respectivamente) (**tabla 5, figura 28**).

En cuanto al nivel de riesgo GOLD, la mayoría de los pacientes (40%) correspondía al grupo D, seguidos por los grupos B y A (28 y 26%, respectivamente), siendo los menos numerosos los pertenecientes al grupo C (7%) (**tabla 5, figura 29**).

Tabla 5. Características de los pacientes con EPOC

Gravedad limitación al flujo aéreo		
	Moderada	39 (67,2%)
	Grave	17 (29,3%)
	Muy grave	2 (3,4%)
Fenotipo clínico		
	Enfisema no exacerbador	29 (51,8%)
	Bronquitis crónica no exacerbador	15 (26,8%)
	Enfisema exacerbador	5 (8,9%)
	Bronquitis crónica exacerbador	1 (1,8%)
	Mixto	6 (10,7%)
Grupo de riesgo GOLD		
	Riesgo A	15 (25,9%)
	Riesgo B	16 (27,6%)
	Riesgo C	4 (6,9%)
	Riesgo D	23 (39,7%)
Cuartiles BODE		
	Cuartil 1 (0-2)	39 (69,6%)
	Cuartil 2 (3-4)	16 (28,6%)
	Cuartil 3 (5-6)	1 (1,8%)
Tratamiento habitual		
	Agonista β_2 -adrenérgico de acción corta	22 (37,9%)
	Anticolinérgico de acción corta	2 (3,4%)
	Anticolinérgico de acción larga	45 (77,6%)
	Agonista β_2 -adrenérgico de acción larga	33 (56,9%)
	Corticoides inhalados	35 (60,3%)
	Antioxidantes	5 (8,6%)

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

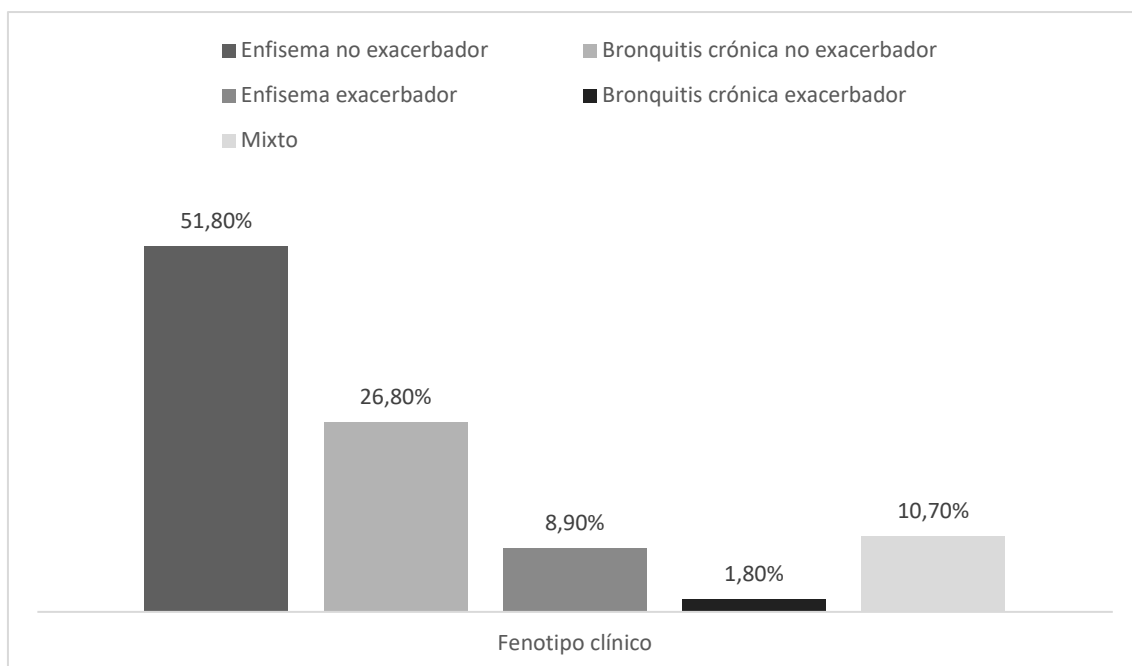


Figura 28. Distribución por fenotipos clínicos del grupo de pacientes con EPOC

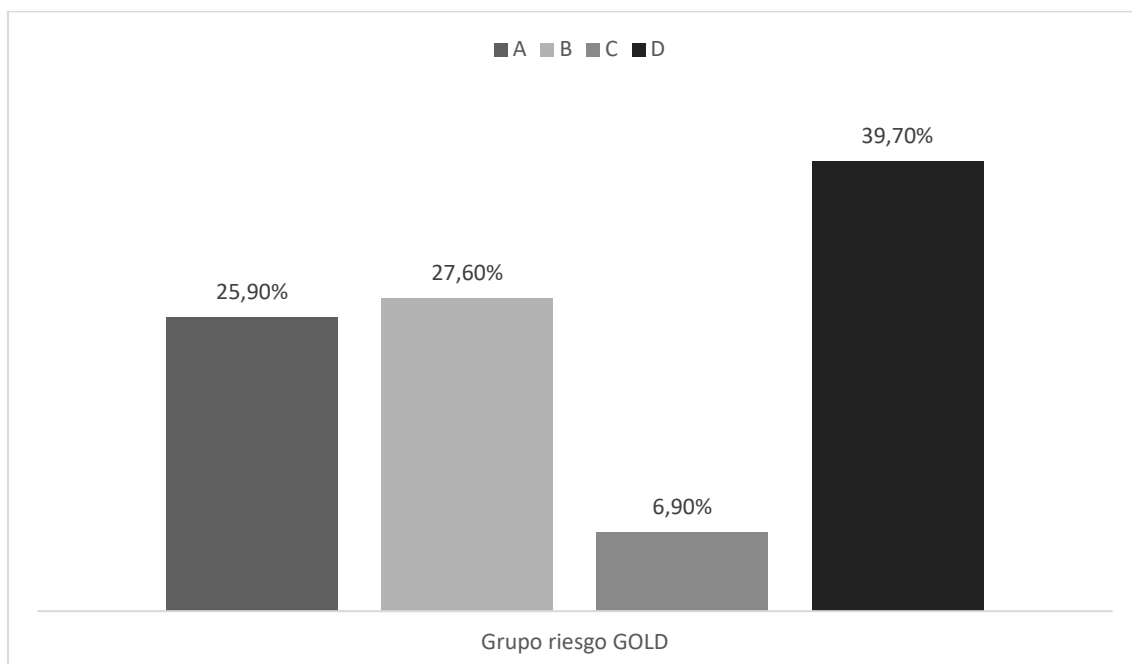


Figura 29. Distribución por grupos de riesgo GOLD del grupo de pacientes con EPOC

2. COMPARACIÓN ENTRE LOS PACIENTES CON EPOC Y EL GRUPO CONTROL

2.1 Comorbilidad, calidad de vida y actividad física

Los pacientes con EPOC tenían un mayor número de comorbilidades medidas a través del índice de Charlson, aunque no se detectaron diferencias significativas en la frecuencia de las comorbilidades más habituales a nivel poblacional como la hipertensión o el síndrome metabólico.

Sí se encontraron diferencias entre los dos grupos del estudio en cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) medida con los cuestionarios *COPD Assessment Test* (CAT) y *St. George Respiratory Questionnaire* (SGRQ). En concreto, los pacientes con EPOC alcanzaron una mayor puntuación que los sujetos control, tanto en el CAT como en los tres dominios y la puntuación total del SGRQ, lo que traduce una menor calidad de vida auto-percibida.

Por lo que respecta a la actividad física habitual, no se hallaron diferencias significativas en la intensidad de las actividades realizadas, el tiempo caminado ni el tiempo de permanencia en sedestación, según las puntuaciones obtenidas en la versión corta del cuestionario *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) (tabla 6).

Tabla 6. Comparación entre los pacientes con EPOC y el grupo control. Comorbilidad, calidad de vida relacionada con la salud y nivel de actividad física

	Grupo EPOC	Grupo control	P
Índice de Charlson	1,62 ± 1,32	0,04 ± 0,2	< 0,001
Hipertensión arterial	4 (26%)	22 (37,9%)	0,07
Síndrome metabólico	0	5 (8,6%)	0,316
Puntuación CAT	13 ± 8	3 ± 5	< 0,001
Puntuación total SGRQ	40,2 ± 16,8	15,2 ± 8,6	< 0,001
Dominio síntomas	36,7 ± 20,7	8,8 ± 11,9	< 0,001
Dominio actividad	47,4 ± 25,7	7,2 ± 13,0	<0,001
Dominio impacto	37,6 ± 16,1	22,6 ± 9,0	< 0,001
Actividad física total, MET/semana	3788 ± 3591	4245 ± 4278	0,644
Actividad vigorosa, MET/semana	652 ± 211	1067 ± 358	0,305
Actividad moderada, MET/semana	1244 ± 298	1588 ± 597	0,569
Caminar, MET/semana	1681 ± 220	1397 ± 291	0,471
Tiempo sentado, min/día	337 ± 198	329 ± 227	0,869
Nivel de actividad física			0,727
Bajo	10 (18%)	4 (18%)	
Moderado	25 (46%)	8 (36%)	
Alto	20 (36%)	10 (46%)	

CAT: *COPD assessment test*; SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*. MET: *Metabolic equivalent task*

2.2 Función pulmonar basal

En la **tabla 7** se aprecian los parámetros espirométricos de los dos grupos. Como resulta esperable, dichos valores resultaron menores en el grupo EPOC que en el grupo control. Los volúmenes pulmonares estáticos y la capacidad de difusión pulmonar también resultaron inferiores en los pacientes con EPOC que en el grupo control (**tabla 8**). Por el contrario, no se apreciaron diferencias en la fuerza de los músculos respiratorios ni de miembros superiores, así como de los niveles de óxido nítrico exhalado (**tabla 8**). Por último, los pacientes con EPOC tenían una menor presión arterial de oxígeno y mayor presión arterial de dióxido de carbono, con similares niveles de pH, bicarbonato, hemoglobina y carboxihemoglobina (**tabla 9**).

Tabla 7. Comparación entre la función pulmonar del grupo EPOC y la del grupo control. Datos de espirometría lenta y forzada

	Grupo EPOC	Grupo control	P
IC pre-Bd, l	2,18 ± 0,47	3,23 ± 0,71	0,004
IC pre-Bd, % pred.	92 ± 15	112 ± 24	0,085
FVC pre-Bd, l	2,87 ± 0,77	4,45 ± 0,95	< 0,001
FVC pre-Bd, % pred.	80 ± 8	114 ± 14	< 0,001
FEV₁ pre-Bd, l	1,39 ± 0,46	3,56 ± 0,72	< 0,001
FEV₁ pre-Bd, % pred.	48 ± 13	112 ± 13	0,001
FEV₁/FVC pre-Bd	0,80 ± 0,04	0,50 ± 0,13	< 0,001
IC post-Bd, l	2,25 ± 0,69	3,20 ± 0,73	< 0,001
IC post-Bd, % pred.	91 ± 20	113 ± 23	< 0,001
FVC post-Bd, l	2,96 ± 0,82	4,38 ± 0,93	< 0,001
FVC post-Bd, % pred.	88 ± 14	114 ± 14	< 0,001
FEV₁ post-Bd, l	1,46 ± 0,48	3,48 ± 0,73	< 0,001
FEV₁ post-Bd, % pred.	55 ± 13	111 ± 13	< 0,001
FEV₁/FVC post-Bd	0,50 ± 0,10	0,80 ± 0,05	< 0,001

IC: capacidad inspiratoria; pre-Bd: pre-broncodilatador; FVC: capacidad vital forzada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; post-Bd: post-broncodilatador

Tabla 8. Comparación entre la función pulmonar del grupo EPOC y la del grupo control. Datos de volúmenes pulmonares estáticos, difusión pulmonar, óxido nítrico y fuerza muscular

	Grupo EPOC	Grupo control	P
TLC, l	6,61 ± 1,28	6,66 ± 1,20	0,890
TLC, % pred.	115 ± 15	106 ± 10	0,010
RV, l	3,32 ± 0,93	2,05 ± 0,43	< 0,001
RV, % pred.	154 ± 42	97 ± 15	< 0,001
FRC, l	4,44 ± 1,02	3,53 ± 0,74	< 0,001
FRC, % pred.	142 ± 28	109 ± 18	< 0,001
RV/TLC	0,50 ± 0,10	0,31 ± 0,05	< 0,001
FRC/TLC	0,67 ± 0,08	0,53 ± 0,06	< 0,001
DLCO, mmol/min/kPa/l	5,62 ± 1,74	8,95 ± 2,21	< 0,001
DLCO, % pred.	70 ± 19	96 ± 14	< 0,001
KCO mmol/min/kPa/l	1,18 ± 0,31	1,46 ± 0,26	< 0,001
KCO, % pred.	85 ± 25	99 ± 16	0,010
Plmax, kPa	7,3 ± 2,3	7,8 ± 1,7	0,334
Plmax, % pred.	82 ± 25	89 ± 25	0,278
Fuerza mano dcha., dyn	35 ± 9	37 ± 10	0,447
Fuerza mano izda., dyn	33 ± 9	35 ± 10	0,343
FENO, ppb	16,0 ± 23,1	14,0 ± 6,4	0,719

TLC: capacidad pulmonar total; RV: volumen residual; FRC: capacidad residual funcional; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; KCO: cociente DLCO/volumen alveolar; Plmax: presión inspiratoria máxima; FENO: fracción exhalada de óxido nítrico

Tabla 9. Comparación entre la función pulmonar del grupo EPOC y la del grupo control. Datos de gasometría arterial basal

	Grupo EPOC	Grupo control	P
pH	7,42 ± 0,03	7,42 ± 0,01	0,997
PaO₂, mmHg	68,5 ± 9,3	80,7 ± 10,1	0,009
PaCO₂, mmHg	38,7 ± 3,6	37,2 ± 1,1	0,048
HCO ₃ ⁻ , mEq/l	25,4 ± 2,2	24,5 ± 1,0	0,396
COHb, %	2,2 ± 1,4	2,2 ± 0,8	0,968
Hb, g/dl	14,9 ± 1,6	15,9 ± 1,15	0,179

PaO₂: presión arterial de oxígeno; PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; HCO₃⁻: concentración de bicarbonato en sangre arterial; COHb: carboxihemoglobina; Hb: hemoglobina

2.3. Tolerancia al ejercicio

Los pacientes con EPOC presentaban una menor tolerancia al ejercicio que los pacientes del grupo control.

En la prueba de la caminata de 6 minutos, los integrantes del grupo EPOC recorrían casi 100 metros menos que los controles sanos. Además, mostraban una menor saturación de oxihemoglobina basal y tras la caminata, así como una mayor reducción de esta durante la prueba. A su vez, tanto la disnea basal como la disnea al final de la caminata, medidas con la escala de Borg, resultaban mayores en los pacientes con EPOC (**tabla 10**).

Tabla 10. Comparación entre la tolerancia al ejercicio del grupo EPOC y del grupo control. Datos de prueba de la marcha de 6 minutos

	Grupo EPOC	Grupo control	P
6MWD, m	420 ± 90	517 ± 78	< 0,001
SpO ₂ inicial, %	94 ± 2	96 ± 1	< 0,001
SpO ₂ final, %	88 ± 6	95 ± 2	< 0,001
Cambio SpO ₂ , %	-6 ± 5	-1 ± 2	< 0,001
Borg inicial	0,3 ± 1,0	0 ± 0	0,025
Borg final	2,8 ± 2,2	1,1 ± 1,2	< 0,001
Cambio Borg	2,4 ± 1,8	1,1 ± 1,2	< 0,001
Cambio Borg/100 m	0,6 ± 0,5	0,2 ± 0,3	< 0,001

6MWD: distancia caminada durante 6 minutos. SpO₂: saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría

La limitación al ejercicio asociada a la EPOC también se pudo apreciar en la prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo, en la que los enfermos mostraban un menor consumo de oxígeno pico y alcanzaban una menor carga de trabajo pico.

Con respecto a la mecánica ventilatoria, los pacientes con EPOC desarrollaban una menor ventilación pico con un volumen corriente pico inferior, finalizando el ejercicio con una reserva respiratoria más reducida. También se aprecian diferencias en los parámetros relacionados con el intercambio gaseoso, objetivándose más efecto espacio muerto, con una menor eficacia ventilatoria y una saturación pico más baja.

Con relación a la función cardiocirculatoria, los pacientes del grupo EPOC tenían una mayor pendiente de respuesta de cardiovascular al ejercicio con un pulso de oxígeno pico más bajo que los controles sanos.

Por último, los pacientes con EPOC referían un mayor aumento de la disnea durante el ejercicio, aunque no se encontraron diferencias en el nivel máximo alcanzado (**tabla 11**).

Tabla 11. Comparación entre la tolerancia al ejercicio del grupo EPOC y del grupo control. Datos de prueba de ejercicio cardiorrespiratorio

	Grupo EPOC	Grupo control	P
W pico, w	89 ± 27	139 ± 42	< 0,001
VE pico, l/min	43,2 ± 13,2	63,9 ± 22,2	< 0,001
BR, %	34,9 ± 25,9	47,4 ± 11,8	0,004
V _T pico, l	1,29 ± 0,43	2,10 ± 0,65	< 0,001
f pico, min ⁻¹	34 ± 7	30 ± 6	0,018
EqCO ₂ pico	32,8 ± 5,5	30,1 ± 4,1	0,032
EqO ₂ pico	33,8 ± 6,6	34,9 ± 5,4	0,479
V _D /V _T pico, %	24 ± 9	16 ± 7	< 0,001
SpO ₂ pico	93 ± 13	98 ± 4	0,011
HR pico, min ⁻¹	126 ± 19	147 ± 24	< 0,001
HRR pico, min ⁻¹	33 ± 18	21 ± 18	0,009
HR <i>slope</i> , 1/kg/min	9,1 ± 5,5	7,0 ± 1,8	0,063
O ₂ pulse pico, ml	9,2 ± 2,4	11,9 ± 3,8	0,003
V'O ₂ pico, ml/min	1150 ± 326	1742 ± 625	< 0,001
V'O ₂ pico, ml/min/kg	15,7 ± 4,1	22,5 ± 7,1	< 0,001
V'O ₂ pico, % pred.	68 ± 16	86 ± 16	< 0,001
V'O ₂ <i>slope</i> , ml/min/w	9,9 ± 2,5	10,7 ± 2,3	0,194
AT, % VO ₂ max	55,0 ± 17,3	53,0 ± 15,4	0,615
Cambio EELV, l	0,14 ± 1,14	- 0,25 ± 0,96	0,148
<i>Slope</i> Borg/ V'O ₂ , 1/ml/min/kg	0,57 ± 0,46	0,36 ± 0,20	0,036
Puntuación Borg umbral	-1,96 ± 1,96	-1,83 ± 1,04	0,711
Puntuación Borg máxima	5,66 ± 2,66	5,09 ± 2,07	0,364

W: trabajo; VE: ventilación/minuto; BR: reserva respiratoria; V_T: volumen corriente; f: frecuencia respiratoria; EqCO₂: equivalente ventilatorio de dióxido de carbono; EqO₂ equivalente ventilatorio de oxígeno; V_D/V_T: cociente volumen de espacio muerto/volumen corriente; SpO₂: saturación de oxígeno por pulsioximetría; HR: frecuencia cardíaca; HRR: reserva cardíaca; HR *slope*: pendiente de incremento de la frecuencia cardíaca; VO₂: consumo de oxígeno; V'O₂ *slope*: pendiente de incremento del consumo de oxígeno; AT: umbral anaeróbico; EELV: volumen pulmonar teleespiratorio; *Slope* Borg/VO₂: pendiente de incremento del índice de Borg respecto al consumo de oxígeno

2.4. Atenuación del parénquima pulmonar

Las principales variables de atenuación pulmonar evaluadas en los sujetos de estudio se representan en las **tablas 12-14**. En las mismas, se ven las medidas en inspiración y en espiración, así como la diferencia entre ambas.

En inspiración, los pacientes con EPOC mostraban una menor atenuación pulmonar media, con mayores porcentajes de áreas de baja atenuación y de parénquima en el subrango 1 (-1.000 a -951 UH). De igual forma, en estos enfermos el percentil 15 correspondía a un menor valor de atenuación que en el grupo control.

Tabla 12. Comparación entre la atenuación del parénquima pulmonar del grupo EPOC y la del grupo control. Densidades en inspiración

	Grupo EPOC	Grupo control	P
VPT insp, ml	6102 ± 1349	5991 ± 1153	0,738
MLD insp, UH	- 859 ± 24	- 848 ± 19	0,064
DE insp, UH	134 ± 42	135 ± 6	0,925
FWHM insp, UH	99 ± 21	83 ± 12	< 0,001
LAV insp, %	15 ± 11	4 ± 4	< 0,001
HAV insp, %	1 ± 0	0 ± 0	0,983
S1 insp, %	13 ± 9	4 ± 4	< 0,001
S2 insp, %	33 ± 10	347 ± 11	0,794
S3 insp, %	27 ± 7	34 ± 6	< 0,001
S4 insp, %	12 ± 5	14 ± 6	0,176
P15 insp, UH	-942 ± 24	- 923 ± 34	0,007
P30 insp, UH	- 920 ± 26	- 903 ± 35	0,024
P45 insp, UH	- 893 ± 50	- 889 ± 41	0,742
P60 insp, UH	- 877 ± 30	- 862 ± 39	0,087
P75 insp, UH	- 842 ± 37	829 ± 48	0,214
P90 insp, UH	- 736 ± 57	- 727 ± 65	0,547

VPT: volumen pulmonar total; insp: inspiración; MLD: densidad pulmonar media; DE: desviación estándar; FWHM: anchura total a mitad del pico ("*Full Width at Half Maximum*"); LAV: volumen de baja atenuación; HAV: volumen de alta atenuación; UH: unidades Hounsfield; S: subrango; P: percentil; S1: subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2: subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3: subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4: subrango 4 (de -850 a -801 UH)

Las mayores diferencias morfológicas entre los dos grupos del estudio se identifican en espiración (**tabla 13**). Los pacientes con EPOC muestran un volumen pulmonar total y un porcentaje de áreas de baja atenuación más elevados, mientras que demuestran una menor densidad de atenuación pulmonar media y menos áreas de alta atenuación.

Además, alcanzan mayores porcentajes de atenuación en los subrangos más bajos (S1 a S3) y una menor atenuación en todos los percentiles analizados.

Tabla 13. Comparación entre la atenuación del parénquima pulmonar del grupo EPOC y la del grupo control. Densidades en espiración

	Grupo EPOC	Grupo control	P
VPT esp, ml	4525 ± 1171	3203 ± 842	< 0,001
MLD esp, UH	-804 ± 48	- 710 ± 55	< 0,001
DE esp	159 ± 15	170 ± 13	0,005
FWHM esp, UH	135 ± 32	176 ± 59	0,005
LAV esp, %	8 ± 9	1 ± 1	< 0,001
HAV esp, %	2 ± 1	3 ± 10	< 0,001
S1 esp, %	7 ± 7	0 ± 1	< 0,001
S2 esp, %	18 ± 10	4 ± 4	< 0,001
S3 esp, %	24 ± 9	14 ± 10	< 0,001
S4 esp, %	18 ± 6	19 ± 6	0,441
P15 esp, UH	- 916 ± 41	- 849 ± 39	< 0,001
P30 esp, UH	- 886 ± 43	- 815 ± 48	< 0,001
P45 esp, UH	- 860 ± 46	- 778 ± 60	< 0,001
P60 esp, UH	- 828 ± 49	- 731 ± 75	< 0,001
P75 esp, UH	- 780 ± 57	- 662 ± 90	< 0,001
P90 esp, UH	- 643 ± 77	- 518 ± 97	< 0,001

VPT: volumen pulmonar total; esp: espiración; MLD: densidad pulmonar media; DE: desviación estándar; FWHM: anchura total a mitad del máximo (*"Full Width at Half Maximum"*); LAV: volumen de baja atenuación; HAV: volumen de alta atenuación; UH: unidades Hounsfield; S: subrango; P: percentil; S1: subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2: subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3: subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4: subrango 4 (de -850 a -801 UH)

Las diferencias de los parámetros de atenuación del parénquima entre inspiración y espiración muestran un comportamiento similar a las determinaciones en espiración (tabla 14).

Tabla 14. Comparación entre la atenuación del parénquima pulmonar del grupo EPOC y la del grupo control. Diferencia de densidades en inspiración-espriación

	Grupo EPOC	Grupo control	P
VPT Dif. insp-esp, ml	1576 ± 1083	2787 ± 689	< 0,001
MLD Dif insp-esp, UH	- 55 ± 42	-138 ± 44	< 0,001
FWHM Dif insp-esp, UH	-36 ± 28	- 93 ± 52	< 0,001
LAV Dif insp-esp, %	6 ± 5	4 ± 4	0,027
HAV Dif insp-esp, %	- 1 ± 0	- 1 ± 1	< 0,001
S1 Dif insp-esp, %	6 ± 5	4 ± 4	0,040
S2 Dif insp-esp, %	15 ± 11	30 ± 10	< 0,001
S3 Dif insp-esp, %	3 ± 11	21 ± 14	< 0,001
S4 Dif insp-esp, %	- 7 ± 5	- 6 ± 12	0,788
P15 Dif insp-esp, UH	- 27 ± 29	-74 ± 54	0,001
P30 Dif insp-esp, UH	- 34 ± 35	- 88 ± 63	0,001
P45 Dif insp-esp, UH	- 33 ± 69	- 111 ± 79	< 0,001
P60 Dif insp-esp, UH	- 49 ± 48	-132 ± 87	< 0,001
P75 Dif insp-esp, UH	- 62 ± 61	- 167 ± 106	< 0,001
P90 Dif insp-esp, UH	- 93 ± 85	-209 ± 124	< 0,001

VPT: volumen pulmonar total; Dif insp-esp: Diferencia inspiración-espriación; MLD: densidad pulmonar media; DE: desviación estándar; FWHM: anchura total a mitad del máximo (*"Full Width at Half Maximum"*); LAV: volumen de baja atenuación; HAV: volumen de alta atenuación; UH: unidades Hounsfield; S: subrango; P: percentil; S1: subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2: subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3: subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4: subrango 4 (de -850 a -801 UH)

Por último, los pacientes con EPOC alcanzaban puntuaciones significativamente más elevadas en el índice de enfisema (*"bulla index"*), así como en los porcentajes de bullas de todos los tamaños (clase 1 a 4) (tabla 15).

Tabla 15. Comparación entre la atenuación del parénquima pulmonar del grupo EPOC y la del grupo control. *Bulla index*

	Grupo EPOC	Grupo control	P
3DBII	2,88 ± 1 ,91	0,46 ± 0,91	< 0,001
C1I	0,43 ± 0,26	0,07 ± 0,07	< 0,001
C2I	0,65 ± 0,37	0,08 ± 0,11	< 0,001
C3I	0,33 ± 0,32	0,04 ± 0,06	< 0,001
C4I	6,13 ± 9,95	0,51 ± 2,01	< 0,001

3DBII: índice de bullas tridimensional; C1I: bullas de clase 1; C2I: bullas de clase 2; C3I: bullas de clase 3; C4I: bullas de clase 4.

2.5 Biomarcadores

La **tabla 16** objetiva la comparación entre los dos grupos de los diferentes biomarcadores séricos de inflamación, estrés oxidativo y disfunción cardíaca.

En los pacientes con EPOC, se evidencian concentraciones superiores de citoquinas proinflamatorias (**figuras 30 a 34**) y de otros marcadores de inflamación sistémica como la proteína C reactiva (PCR) (**figura 36**). También presentaban mayores niveles de marcadores de daño miocárdico, como la fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y la galectina-3 (**figuras 35 y 37**), sí como un aumento de marcadores relacionados con el estrés oxidativo, como la glutatión peroxidasa y el 8-isoprostano (**figuras 38 y 39**).

Tabla 16. Comparación de los niveles de biomarcadores séricos entre el grupo EPOC y el grupo control

	Grupo EPOC	Grupo control	P
IL-17A, pg/ml	3,76 (2,72-5,63)	1,24 (0,31-2,72)	< 0,001
IL-1B, pg/ml	0,98 (0,61-1,34)	0,35 (0,18-0,79)	< 0,001
IL-6, pg/ml	1,59 (1,11-2,44)	1,01 (0,24-1,61)	0,003
IL-8, pg/ml	3,12 (1,92-3,79)	3,44 (2,64-4,81)	0,214
MIP-1 α , pg/ml	10,21 (6,98-12,60)	7,19 (0,08-12,46)	0,049
TNF- α , pg/ml	4,08 (3,09-5,72)	3,44 (2,67-3,78)	0,030
Homocisteína, μ mol/l	12,55 (10,60-15,10)	13,40 (9,70-14,40)	0,908
NT-proBNP, pg/ml	74,30 (35,80-204,30)	39,20 (26,5-111,60)	0,016
PCR, mg/l	3,02 (2,90-5,66)	2,90 (2,90-2,90)	0,001
Hs-cTnT, ng/ml	6,60 (3,70-13,40)	5,20 (4,10-7,40)	0,372
Galectina-3, ng/ml	4,00 (3,12-4,70)	2,80 (2,50-3,10)	< 0,001
Receptor toll-like soluble (ST)-2, pg/ml	0 (0-0)	0 (0-11,77)	0,058
GSH, mg/ml	0 (0-0)	0 (0-6,65)	0,160
GPX, mg/ml	3,90 (1,20-9,80)	0,40 (0-4,60)	0,003
PIIINP, ng/ml	4550 (3877-5364)	4793 (3555-5725)	0,904
8-isoprostano, pg/ml	569 \pm 150	507 \pm 94	0,047

IL: interleucina; MIP-1 α : Proteína inflamatoria de macrófagos 1 α ; TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; PCR: proteína C reactiva; Troponina T cardíaca de alta sensibilidad; GSH: glutatión; GSX: glutatión peroxidasa; PIIINP: procolágeno tipo III N-terminal

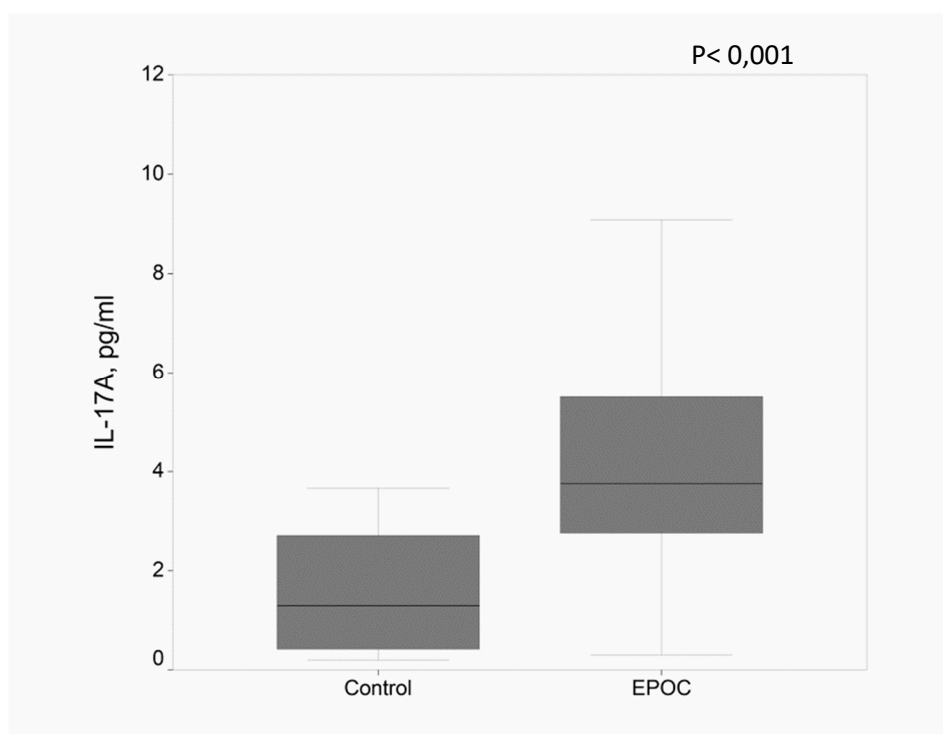


Figura 30. Comparación de los niveles séricos de interleucina (IL)-17A entre los grupos EPOC y control

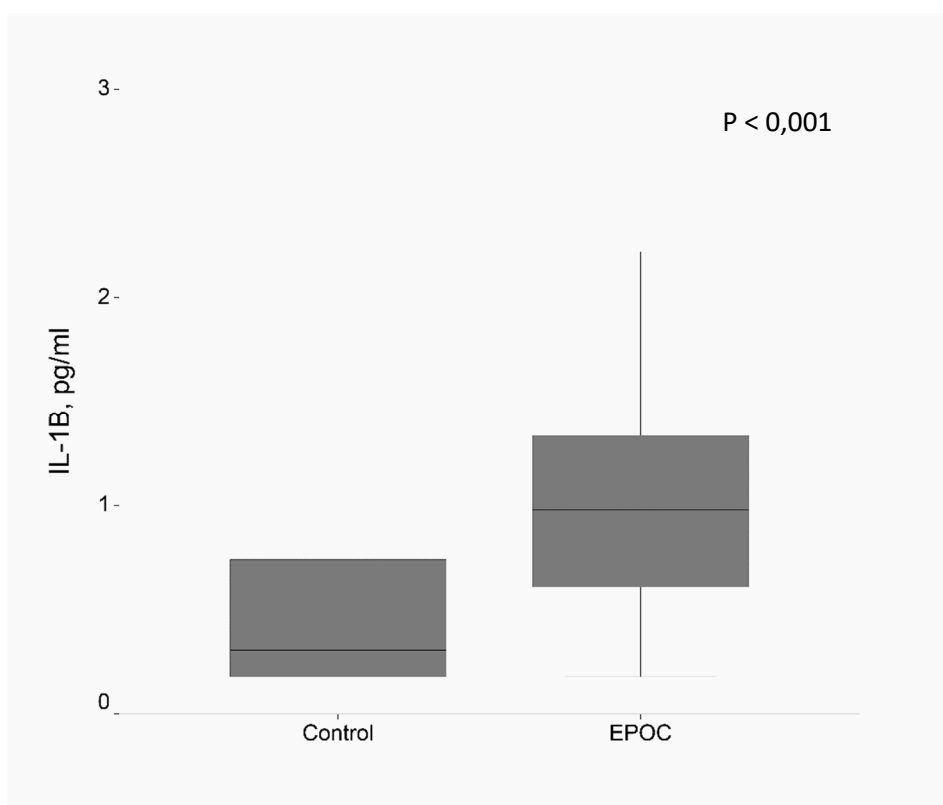


Figura 31. Comparación de los niveles séricos de interleucina (IL)-1β entre los grupos EPOC y control

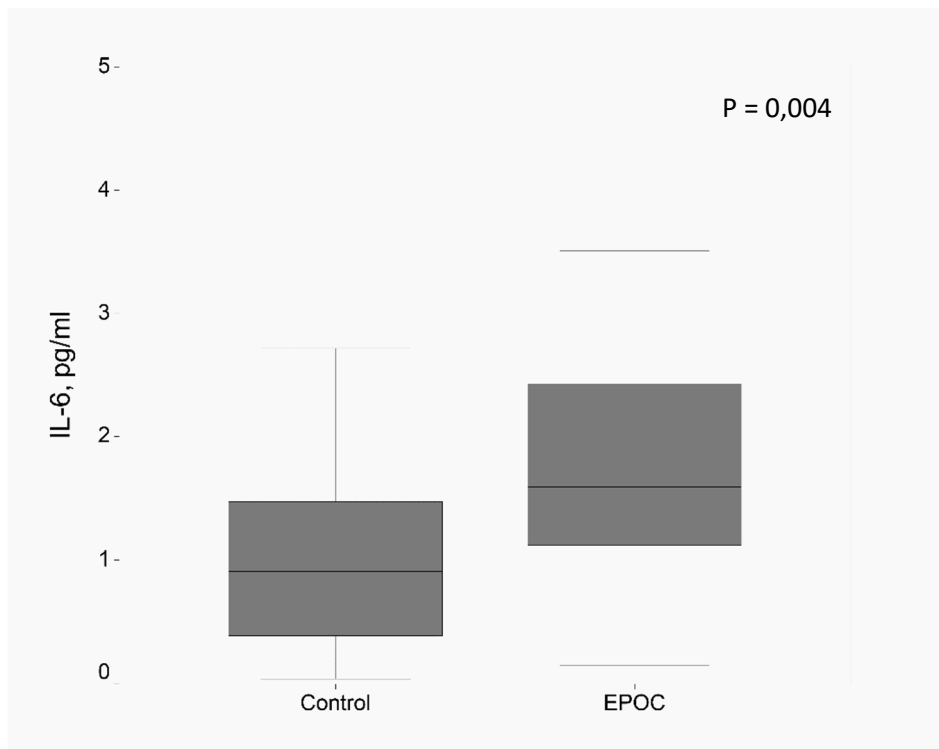


Figura 32. Comparación de los niveles séricos de interleucina (IL)-6 entre los grupos EPOC y control

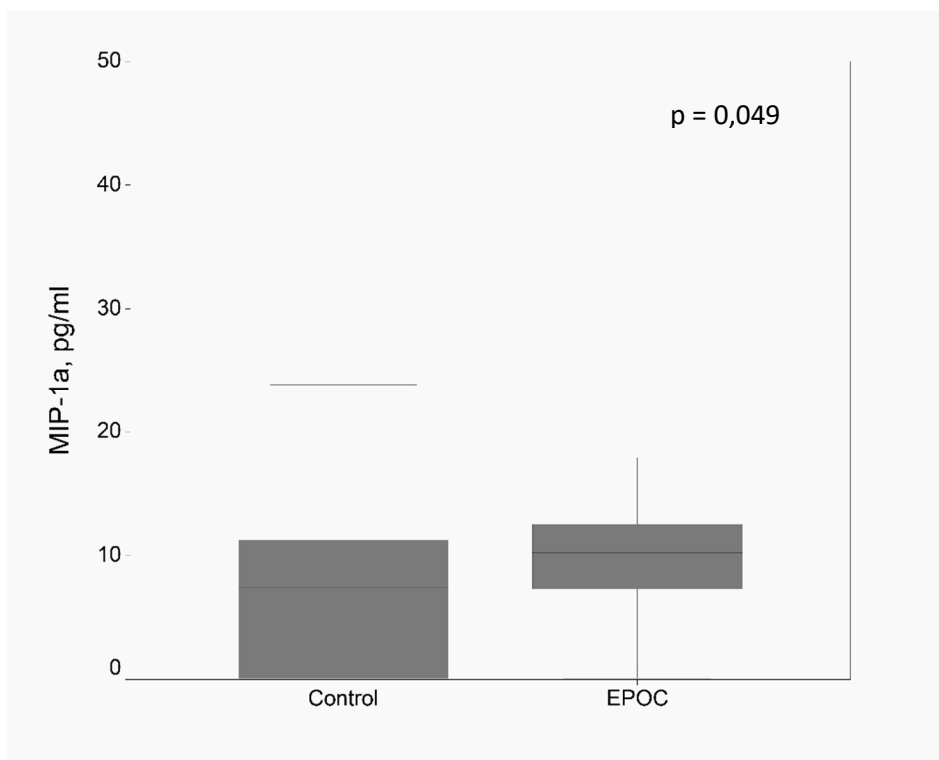


Figura 33. Comparación de los niveles séricos de proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1α entre los grupos EPOC y control

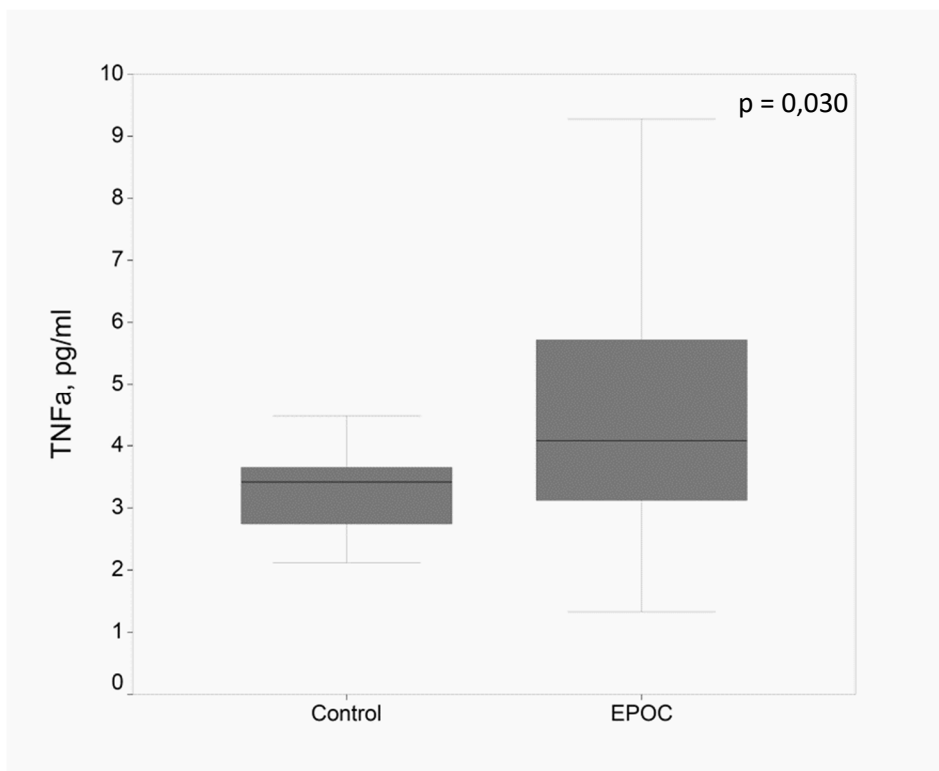


Figura 34. Comparación de los niveles séricos del factor de necrosis tumoral (TNF)-α entre los grupos EPOC y control

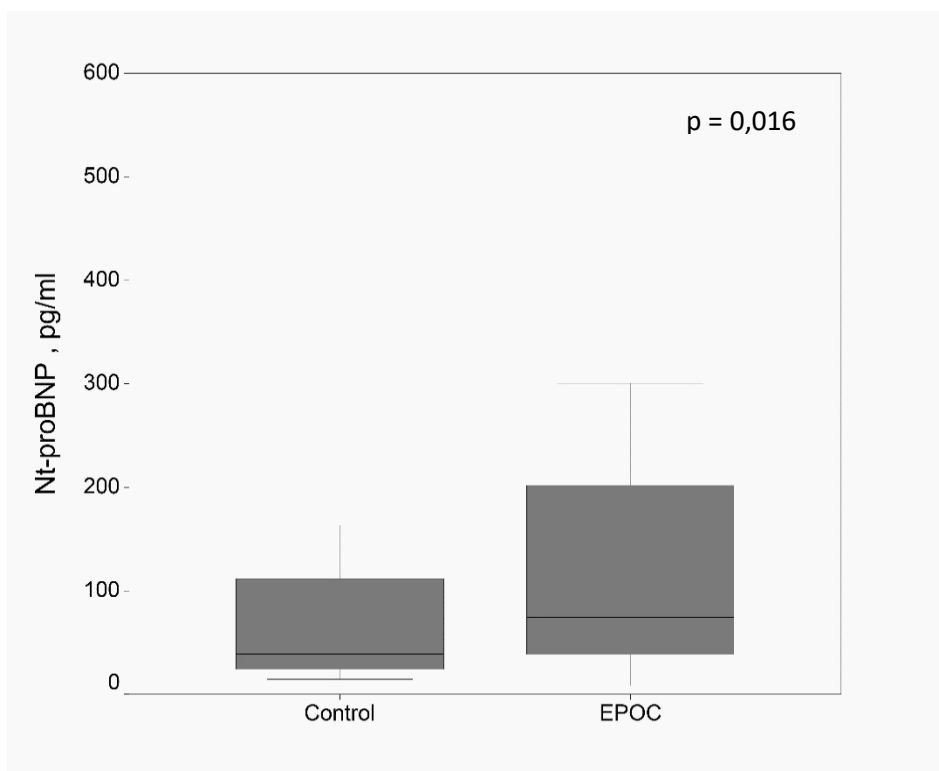


Figura 35. Comparación de los niveles séricos del propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) entre los grupos EPOC y control

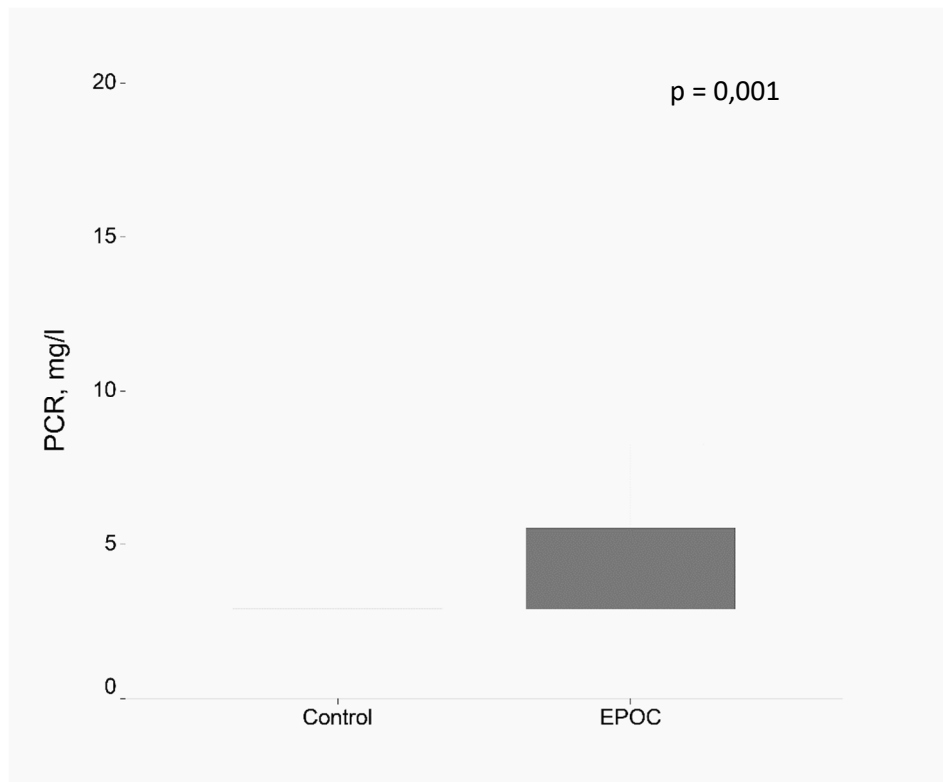


Figura 36. Comparación de los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) entre los grupos EPOC y control

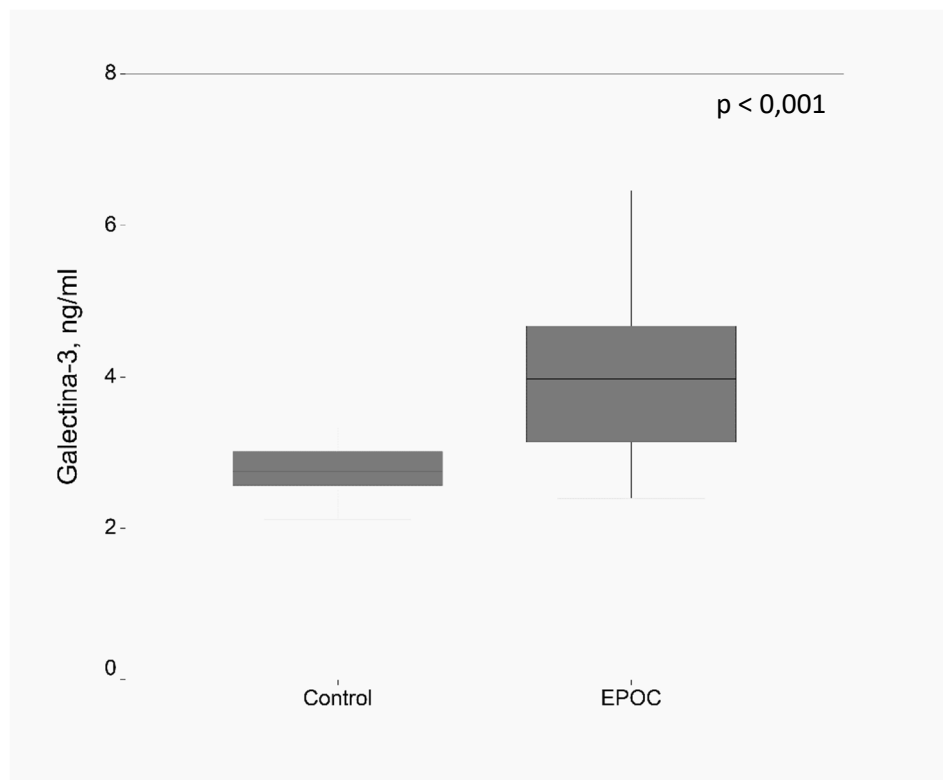


Figura 37. Comparación de los niveles séricos de Galectina-3 entre los grupos EPOC y control

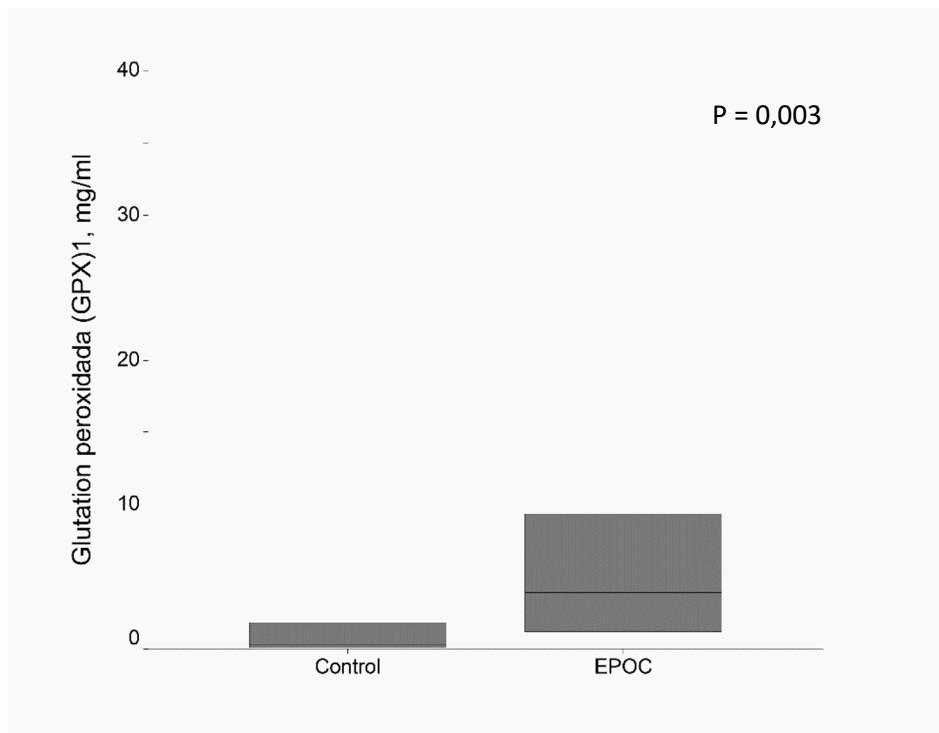


Figura 38. Comparación de los niveles séricos de glutatión peroxidasa (GPX)-1 entre los grupos EPOC y control

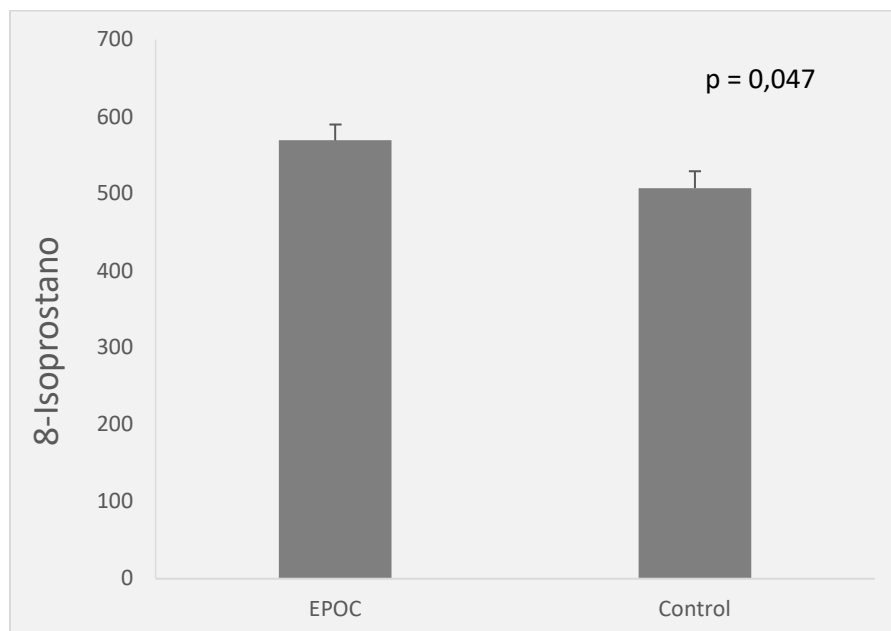


Figura 39. Comparación de los niveles séricos de 8-isoprostano entre los grupos EPOC y control

Además, se evaluó el grado de inflamación de las vías aéreas mediante la determinación de diversas citoquinas proinflamatorias en el condensado de aire exhalado, con un procedimiento similar en cuanto al tiempo de registro, ventilación acumulada y volumen de condensado recogido (**tabla 17**). De las citoquinas analizadas, únicamente los niveles de TNF- α fueron mayores en el grupo EPOC que en los sujetos control (**tabla 17, figura 40**).

Tabla 17. Comparación de los niveles de biomarcadores en el condensado del aire exhalado (CAE) entre el grupo EPOC y el grupo control

	Grupo EPOC	Grupo control	P
Tiempo CAE, min	10,32 (10,15-11,25)	11,00 (10,05-11,27)	0,767
Ventilación CAE, l	101,30 (90,30-123,30)	95,30 (68,80-102)	0,203
Volumen CAE, ml	2,50 (2,00-3,00)	2,00 (2,00-2,50)	0,194
CAE IL-1 β	0,22 (0,19-0,35)	0,27 (0,19-0,37)	0,867
CAE IL-6	0,04 (0,03-0,07)	0,03 (0,03-0,10)	0,285
CAE IL-8	0,07 (0,05-0,15)	0,07 (0,06-0,20)	0,459
CAE TNF-α	0,27 (0,26-0,30)	0,26 (0,22-0,26)	0,001

CAE: condensado de aire exhalado; IL: interleucina

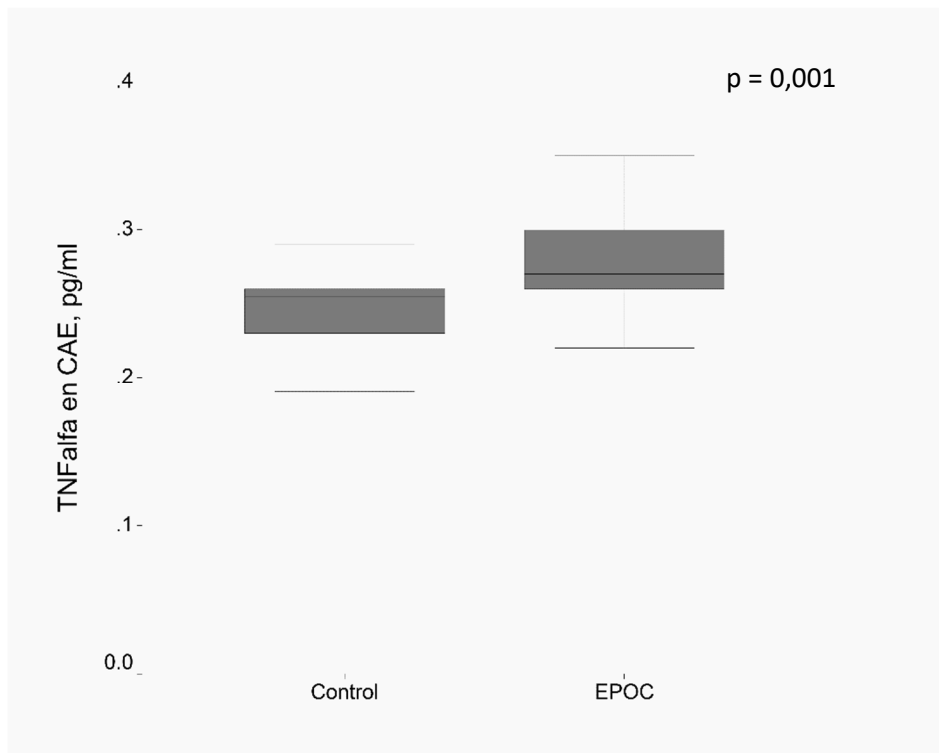


Figura 40. Comparación de los niveles del factor de necrosis tumoral (TNF)- α en el condensado del aire exhalado (CAE) entre los grupos EPOC y control

2.6 Función cardiaca

Para evaluar la función cardiaca de los sujetos del estudio se prescribió una ecocardiografía transtorácica, una monitorización ambulatoria de la respuesta electrocardiográfica con *Holter* de 24 horas y una medición no invasiva del gasto cardiaco durante el ejercicio mediante un sistema de reinhalación de gases.

En la ecocardiografía no se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a los diámetros telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo (LVEDD, LVESD), volúmenes telediastólico y telesistólico del VI (LVEDV, LVESV), el grosor del septo interventricular (IVS) o el grosor telediastólico de la pared posterior del VI (LVPW). Tampoco se detectaron diferencias en la fracción de acortamiento ni en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ni en la excursión sistólica del anillo

tricuspídeo (TAPSE). Sin embargo, se apreciaron alteraciones en los parámetros indicativos de disfunción diastólica, como la relación entre la onda de llenado precoz (E) y la onda de llenado tardío (A) del ventrículo izquierdo y el cociente entre la velocidad pico de la onda E mitral y la velocidad E del anillo lateral mitral (E/E'lat) (**tabla 18**). Los pacientes con EPOC también mostraban una mayor presión sistólica de la arteria pulmonar (**tabla 18**).

Tabla 18. Comparación de parámetros ecocardiográficos entre el grupo EPOC y el grupo control

	Grupo EPOC	Grupo Control	P
LVEDD, cm	4,5 ± 0,5	4,7 ± 0,5	0,131
LVESD, cm	2,7 ± 0,5	0,8 ± 0,5	0,364
IVS, cm	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,786
LVPW, cm	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,788
LVEDV, mL	93 ± 23	100 ± 30	0,259
LVESV, mL	30 ± 11	32 ± 12	0,501
Índice de masa de VI, g/m ²	87,5 ± 18,4	93,4 ± 21,9	0,258
FEVI, %	68,5 ± 8,2	69,7 ± 7,0	0,548
LAA, cm ²	16,7 ± 4,0	19,4 ± 4,5	0,032
Velocidad máxima onda E, cm/s	74,5 ± 15,4	71,0 ± 12,5	0,323
Velocidad máxima onda A, cm/s	82,8 ± 21,4	68,4 ± 17,8	0,005
E/A ratio	0,94 ± 0,26	1,11 ± 0,37	0,034
Tiempo de deceleración, ms	232 ± 56	246 ± 56	0,374
Onda e', cm/s	10,6 ± 2,9	12,1 ± 3,0	0,040
E/e' ratio	7,5 ± 2,3	6,1 ± 1,3	0,010
RAA, cm ²	14,6 ± 3,5	16,9 ± 4,0	0,056
TAPSE, cm	2,2 ± 0,4	2,3 ± 0,3	0,107
PSAP, mmHg	29,9 ± 11,7	21,6 ± 11,6	0,021

LVEDD: diámetro telediastólico ventrículo izquierdo; LVESD: diámetro telesistólico ventrículo izquierdo; IVS: septo interventricular; LVPW: pared posterior ventrículo izquierdo; LVEDV: volumen telediastólico ventrículo izquierdo; LVESV: volumen telesistólico ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; LAA: área aurícula izquierda; e': onda diastólica mitral precoz; RAA: área aurícula derecha; TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo; PSAP: presión sistólica arteria pulmonar

En el análisis no invasivo de la respuesta cardiaca durante el ejercicio, evidenciamos que los pacientes con EPOC experimentan menores incrementos del gasto cardiaco (**tabla 19, figuras 41 y 44**) y del índice cardiaco con respecto a la potencia (**tabla 19 figuras 42 y 45**), además de tener menores pendientes de incremento del volumen sistólico, tanto con respecto a la potencia como al consumo de oxígeno alcanzado (**tabla 19, figuras 43 y 46**).

Tabla 19. Comparación de la respuesta sistólica del ventrículo izquierdo durante el ejercicio entre el grupo EPOC y el grupo control

	Grupo EPOC	Grupo control	P
$\Delta CO/\Delta W$, l/min/w	$0,07 \pm 0,08$	$0,12 \pm 0,09$	0,012
$\Delta CO/\Delta VO_2$, l/ml	$0,64 \pm 0,97$	$0,94 \pm 0,58$	0,179
$\Delta CI/\Delta W$, l/min/m ² /w	$0,04 \pm 0,04$	$0,07 \pm 0,06$	0,015
$\Delta CI/\Delta VO_2$, l/m ² /ml	$0,35 \pm 0,50$	$0,53 \pm 0,38$	0,149
$\Delta VS/\Delta W$, ml/w	$0,58 \pm 1,05$	$1,33 \pm 0,76$	0,004
$\Delta VS/\Delta VO_2$, 1/min	$5,13 \pm 11,50$	$11,79 \pm 9,07$	0,020

$\Delta CO/\Delta W$: pendiente de la relación entre el gasto cardiaco y la carga de trabajo; $\Delta CO/\Delta VO_2$: pendiente de la relación entre gasto cardiaco y consumo de oxígeno; $\Delta CI/\Delta W$: pendiente de la relación entre el índice cardiaco y la carga de trabajo; $\Delta CI/\Delta VO_2$: pendiente de la relación entre el índice cardiaco y el consumo de oxígeno; $\Delta VS/\Delta W$: pendiente de la relación entre el volumen sistólico y la carga de trabajo; $\Delta VS/\Delta VO_2$: pendiente de la relación entre el volumen sistólico y el consumo de oxígeno.

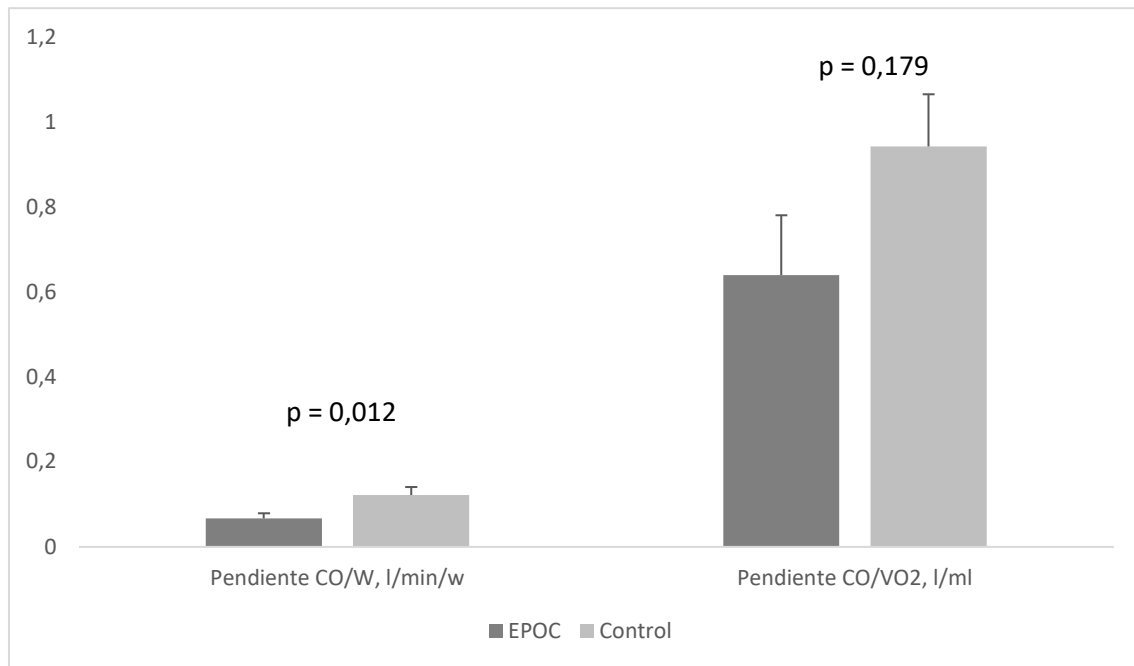


Figura 41. Comparación del incremento del gasto cardiaco (CO) durante el ejercicio entre pacientes con EPOC y sujetos control

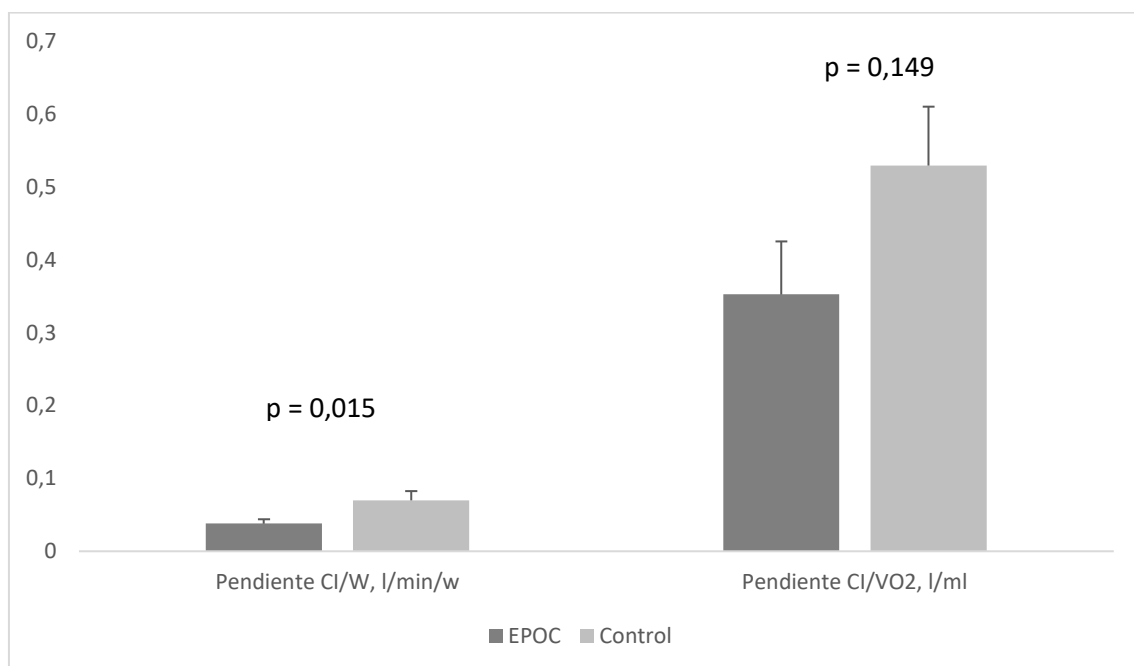


Figura 42. Comparación del incremento del índice cardiaco (CI) durante el ejercicio entre pacientes con EPOC y sujetos control

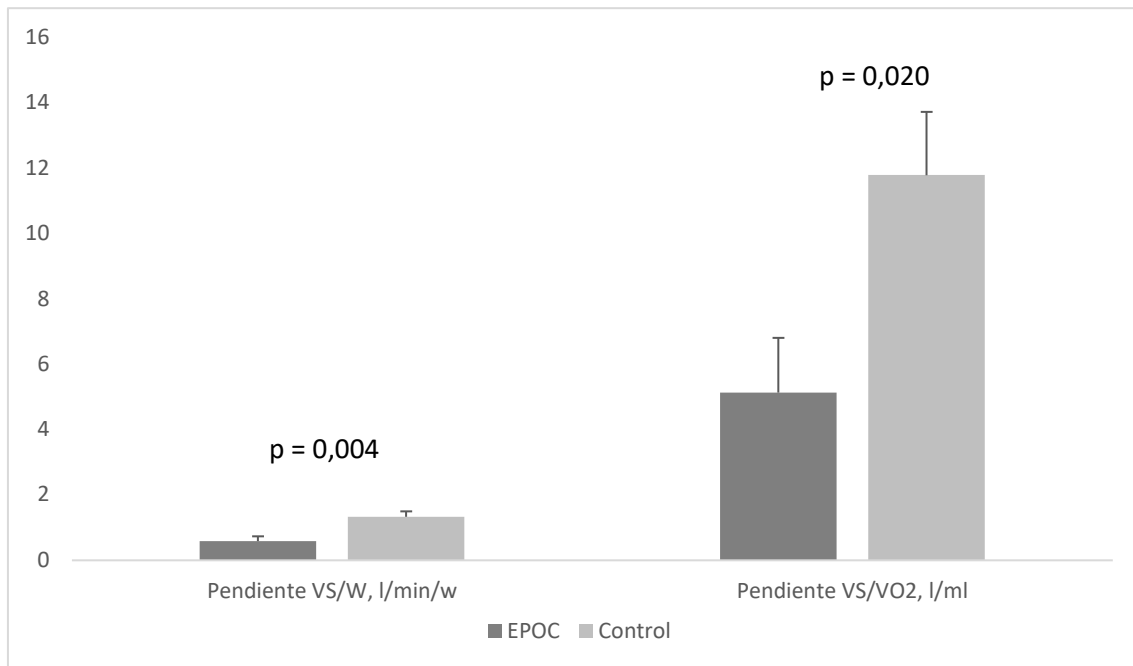


Figura 43. Comparación del volumen sistólico (VS) del ventrículo izquierdo durante el ejercicio entre pacientes con EPOC y sujetos control

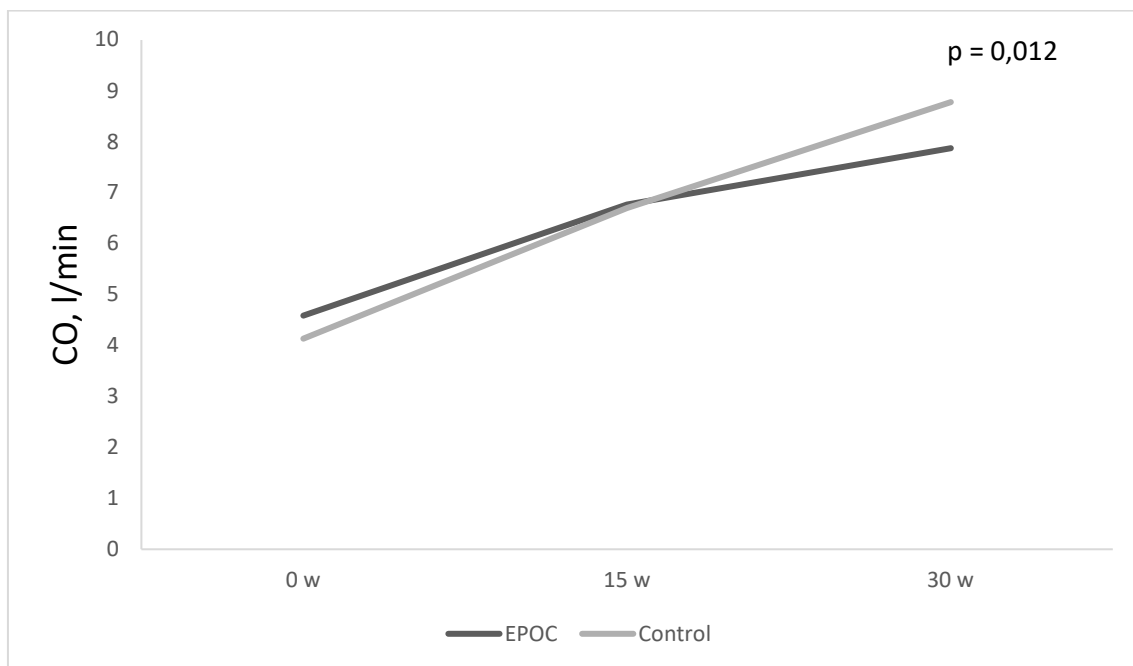


Figura 44. Representación gráfica de la pendiente de incremento del gasto cardiaco durante el ejercicio. Comparación entre el grupo EPOC y control

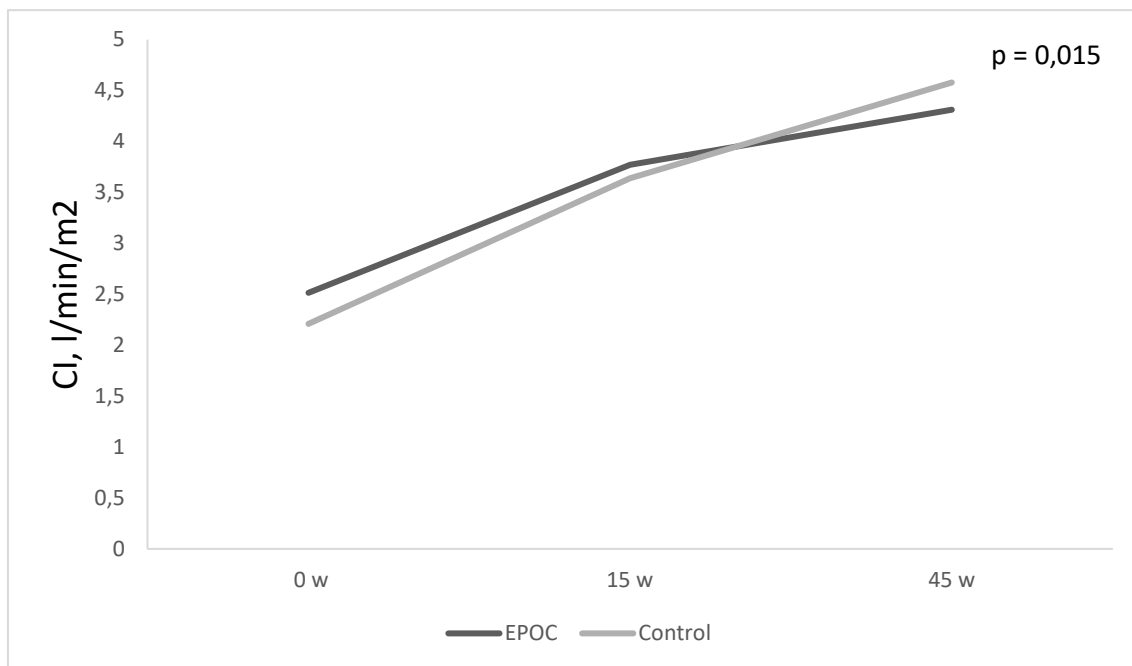


Figura 45. Representación gráfica de la pendiente de incremento del índice cardiaco durante el ejercicio. Comparación entre el grupo EPOC y control

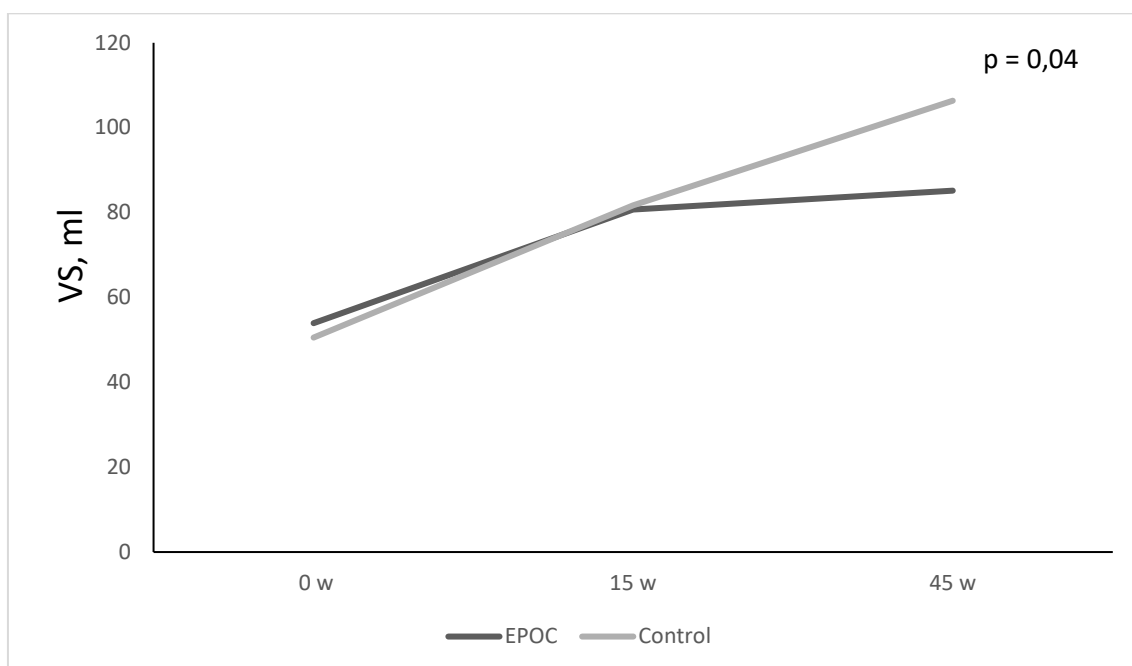


Figura 46. Representación gráfica de la pendiente de incremento del volumen sistólico del ventrículo izquierdo durante el ejercicio. Comparación entre el grupo EPOC y control

Pese a que el número de arritmias en los sujetos investigados fue relativamente escaso, se detectaron diferencias significativas en la carga arrítmica. Así, en los pacientes del grupo control fueron más frecuentes los episodios de bradicardia, mientras que los pacientes con EPOC experimentaban un mayor número de eventos supraventriculares y ventriculares (**tabla 20**).

Tabla 20. Comparación de la carga arrítmica entre el grupo EPOC y el grupo control

	Grupo EPOC	Grupo control	P
Bradicardia, n	0 (0-3,50)	13,50 (0-92,50)	0,007
Eventos SV, n	218,63 ± 452,11	26,08 ± 20,74	0,004
Eventos SV, n/h	9,62 ± 20,30	7,72 ± 30,17	0,748
Eventos V, n	13,00 (1,50-169,00)	1 (0-14,00)	0,023
Eventos V, n/h	9,49 ± 35,79	6,00 ± 18,09	0,654

SV: supraventriculares; V: ventriculares

3. HIPERINSUFLACIÓN DINÁMICA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA EPOC

Los pacientes con EPOC se dividieron a su vez en dos subgrupos, según si presentaban o no hiperinsuflación dinámica, definida como un aumento del volumen pulmonar teleespiratorio durante el ejercicio. Esta alteración funcional estaba presente en 37 enfermos, lo que suponía una frecuencia del 66% (**figura 47**).

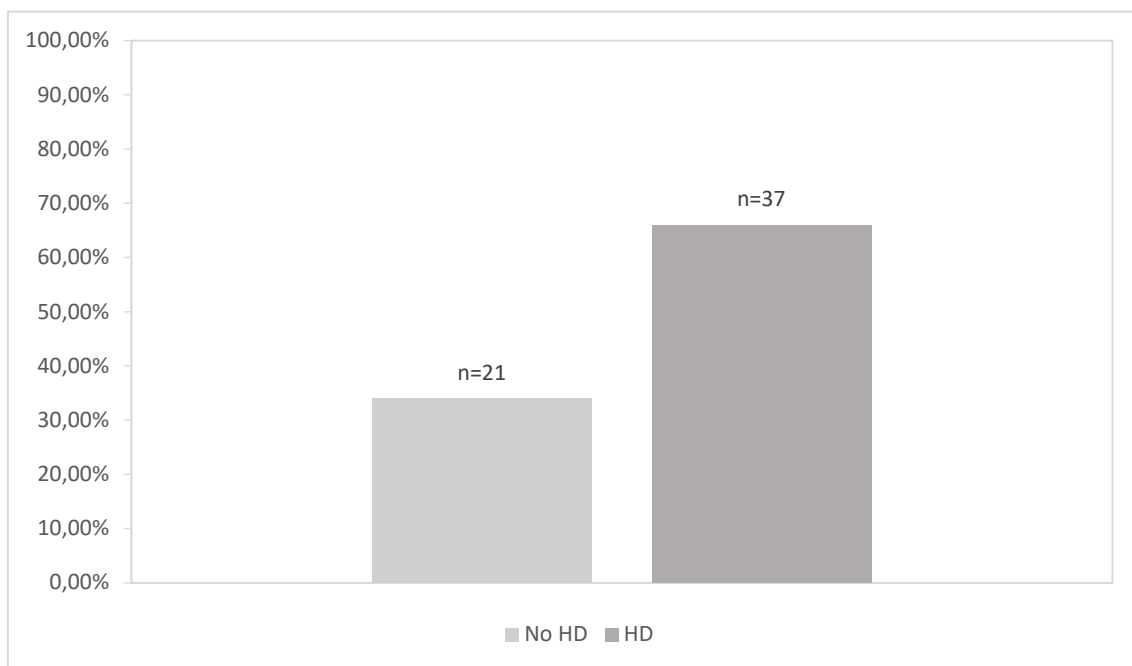


Figura 47. Distribución de pacientes EPOC según la presencia de hiperinsuflación dinámica (HD).

3.1 Parámetros antropométricos y tabaquismo

No se objetivaron diferencias entre los pacientes que experimentaron hiperinsuflación dinámica y aquellos que no lo hicieron en edad, distribución por sexo o las restantes variables antropométricas evaluadas. Ambos subgrupos también eran comparables en historia e intensidad del tabaquismo, así como en la existencia de distintas comorbilidades (**tabla 21**).

Tabla 21. Comparación de las características antropométricas, tabaquismo y comorbilidades en pacientes con EPOC en función del desarrollo de hiperinsuflación dinámica (HD)

		EPOC HD	EPOC no HD	P
Sexo				0,242
	Hombre, n (%)	27 (71%)	11 (58%)	
	Mujer, n (%)	11 (29%)	8 (42%)	
Edad, años		63 ± 10	60 ± 9	0,375
Talla, cm		167 ± 7	166 ± 9	0,652
Peso, kg		76 ± 14	73 ± 12	0,372
BMI, kg/m ²		27,0 ± 4,1	26,4 ± 3,9	0,604
FMI, kg/m ²		9,1 ± 2,5	9,0 ± 3,3	0,971
FFMI, kg/m ²		18,2 ± 2,8	17,3 ± 2,3	0,286
Tabaquismo				0,196
	Activo	14 (37%)	10 (53 %)	
	Pasado	24 (63%)	9 (47%)	
Años desde abandono		11 ± 9	11 ± 12	0,960
Cigarrillos/día		20 ± 11	25 ± 12	0,199
Paquetes-año		49 ± 36	42 ± 28	0,433
Hipertensión arterial		15 (40%)	7 (37%)	0,541
Síndrome metabólico		3 (8,1%)	2 (10,5%)	1,000
Índice de Charlson		1,5 ± 1,1	1,9 ± 1,7	0,285

BMI: índice de masa corporal; FMI: índice de masa grasa; FFMI: índice de masa libre de grasa; mMRC: *modified Medical Research Council*

3.2. Características clínicas

Los dos subgrupos de pacientes con EPOC también fueron homogéneos en cuanto al tiempo desde el diagnóstico, la gravedad de la limitación al flujo aéreo, el grupo de riesgo GOLD y la distribución de los índices multidimensionales evaluados (BODE y ADO).

Aunque las diferencias no resultaron estadísticamente significativas, se apreciaba una tendencia a la presencia del fenotipo enfisema en los enfermos con hiperinsuflación dinámica y de bronquitis crónica en los que no la desarrollaron (**tabla 22**).

Tabla 22. Comparación de las características clínicas de la enfermedad en función del desarrollo de hiperinsuflación dinámica (HD)

	EPOC HD	EPOC no HD	P
Años desde diagnóstico	6 ± 7	8 ± 8	0,510
Fenotipo clínico			0,052
No exacerbador con enfisema	22 (61,1%)	7 (36,8%)	
No exacerbador con BC	5 (13,9%)	9 (47,4%)	
Exacerbador	5 (13,9%)	1 (5,3%)	
Mixto	4 (11,1%)	2 (10,5%)	
Gravedad de la limitación al flujo aéreo			0,512
Moderada (50-80%)	27 (73%)	11 (57,9%)	
Grave (30-50%)	9 (24,3%)	7 (36,8%)	
Muy grave (< 30%)	1 (2,7%)	1 (5,3%)	
Gravedad GOLD 2007			0,365
Moderada	27 (73%)	11 (57,9%)	
Grave-muy grave	10 (27%)	8 (42,1%)	
Grupo de riesgo GOLD			0,684
A	11 (29%)	3 (16%)	
B	10 (25%)	6 (32%)	
C	3 (8%)	1 (5%)	
D	14 (37%)	9 (47%)	
Índice ADO	3,06 ± 1,70	3,11 ± 1,05	0,907
Índice BODE	2,21 ± 1,36	1,56 ± 1,42	0,149
Cuartiles BODE			0,168
Cuartil 1 (0-3)	28 (77,8%)	11 (57,9%)	
Cuartil 2 (3-4)	7 (19,4%)	8 (42,1%)	
Cuartil 3 (5-6)	1 (2,8%)	0 (0%)	

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.

En relación con el tratamiento habitual, no se apreciaron diferencias en el tipo de broncodilatadores utilizados, mientras que el uso de corticosteroides inhalados resultó más frecuente entre los enfermos con hiperinsuflación dinámica. Tampoco se encontraron diferencias en el empleo de otros fármacos para tratar la comorbilidad

cardiovascular como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), diuréticos o β -bloqueantes (**tabla 23**).

Tabla 23. Comparación del tratamiento habitual de los pacientes con EPOC en función de la presencia de hiperinsuflación dinámica (HD)

	EPOC HD	EPOC no HD	P
SABA, n (%)	14 (37%)	8 (42%)	0,459
SAMA, n (%)	2 (5%)	0 (0%)	0,440
LABA, n (%)	23 (61%)	9 (47%)	0,254
LAMA, n (%)	29 (76%)	15 (79%)	0,552
CI, n (%)	27 (71%)	8 (42%)	0,034
Diuréticos, n (%)	3 (8%)	1 (5%)	0,593
IECAs, n (%)	4 (11%)	1 (5%)	0,455
B-bloqueantes, n (%)	2 (5%)	0 (0%)	0,440

SABA: β -2 agonista de acción corta; SAMA: anticolinérgico de acción corta; LABA: β -2 agonista de acción larga. LAMA: anticolinérgico de acción larga. CI: corticoides inhalados; IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

3.3. Función pulmonar

Tampoco se objetivaron diferencias entre los dos subgrupos de enfermos con EPOC en sus parámetros espirométricos, volúmenes pulmonares estáticos ni capacidad de difusión pulmonar. Las presiones inspiratorias máximas, fracción exhalada de óxido nítrico y gases arteriales también resultaron similares en ambos subgrupos de pacientes con EPOC (**tablas 24- 26**).

Tabla 24. Comparación de los parámetros espirométricos de los pacientes con EPOC en función del desarrollo de hiperinsuflación dinámica

	EPOC HD	EPOC no HD	P
IC preBD, l	2,19 ± 0,67	2,16 ± 0,04	0,948
IC preBD, % pred.	99 ± 8	81 ± 21	0,414
FVC preBD, l	2,70 ± 0,97	3,19 ± 0,63	0,511
FVC preBD, % pred.	81 ± 8	84 ± 1	0,646
FEV ₁ preBD, l	1,38 ± 0,60	1,23 ± 0,11	0,760
FEV ₁ preBD, % pred.	52 ± 15	40 ± 9	0,386
FEV ₁ /FVC preBD	0,52 ± 0,13	0,40 ± 0,11	0,337
IC postBD, l	2,39 ± 0,71	2,01 ± 0,61	0,065
IC postBD, % pred.	93 ± 19	85 ± 22	0,202
FVC postBD, l	3,00 ± 8,82	2,92 ± 0,84	0,716
FVC postBD, % pred.	88 ± 13	89 ± 15	0,721
FEV ₁ postBD, l	1,51 ± 0,54	1,38 ± 0,32	0,250
FEV ₁ postBD, % pred.	56 ± 14	53 ± 11	0,595
FEV ₁ /FVC postBD	0,50 ± 0,11	0,49 ± 0,07	0,622

HD: hiperinsuflación dinámica; IC: capacidad inspiratoria; preBD: pre-broncodilatador; FVC: capacidad vital forzada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; postBD: post-broncodilatador

Tabla 25. Comparación de los volúmenes pulmonares, difusión pulmonar, fuerza muscular y óxido nítrico de pacientes con EPOC en función de la presencia de hiperinsuflación dinámica

	EPOC HD	EPOC no HD	P
TLC, l	6,78 ± 1,28	6,40 ± 1,26	0,295
TLC, % pred.	115 ± 16	114 ± 13	0,842
RV, l	3,44 ± 0,96	3,13 ± 0,85	0,240
RV, % pred.	156 ± 45	150 ± 36	0,577
FRC, l	4,50 ± 1,08	4,41 ± 0,90	0,761
FRC, % pred.	141 ± 32	144 ± 21	0,641
RV/TLC	0,51 ± 0,10	0,49 ± 0,10	0,530
FRC/TLC	0,66 ± 0,08	0,69 ± 0,08	0,167
DLCO, mmol/min/kPa/l	5,72 ± 1,95	5,53 ± 1,22	0,695
DLCO, % pred.	70 ± 21	69 ± 15	0,867
KCO mmol/min/kPa/l	1,18 ± 0,33	1,20 ± 0,26	0,803
KCO, % pred.	85 ± 27	83 ± 20	0,752
PI _{max} , kPa	7,27 ± 2,45	7,33 ± 2,16	0,929
PI _{max} , % pred.	78 ± 24	86 ± 27	0,275
Fuerza mano dcha., dyn	35,63 ± 8,77	35,28 ± 10,61	0,899
Fuerza mano izda., dyn	33,18 ± 8,37	33,44 ± 10,56	0,921
FENO, ppb	19,1 ± 26,9	9,1 ± 6,2	0,191

HD: hiperinsuflación dinámica; TLC: capacidad pulmonar total; RV: volumen residual; FRC: capacidad residual funcional; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; KCO: cociente DLCO/volumen alveolar; PI_{max}: presión inspiratoria máxima; FENO: fracción exhalada de óxido nítrico

Tabla 26. Gases arteriales basales de los pacientes con EPOC en función de la presencia de hiperinsuflación dinámica

	EPOC HD	EPOC no HD	P
pH	7,42 ± 0,38	7,43 ± 0,24	0,488
PaO ₂ , mmHg	67,2 ± 8,9	71,7 ± 10,0	0,164
PaCO ₂ , mmHg	38,8 ± 3,7	38,6 ± 3,3	0,875
HCO ₃ ⁻ , mEq/l	25,3 ± 2,3	25,6 ± 2,2	0,737
COHb, %	5,5 ± 1,7	2,2 ± 1,1	0,513
Hb, g/dl	15,3 ± 1,5	14,3 ± 1,6	0,077

HD: hiperinsuflación dinámica; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; HCO₃⁻: concentración de bicarbonato en sangre arterial; COHb: carboxihemoglobina; Hb: hemoglobina

3.4. Tolerancia al ejercicio

Al comparar los resultados de la prueba de la caminata de 6 minutos de los pacientes con EPOC que mostraban hiperinsuflación dinámica con aquellos que no lo hacían, no se observaron diferencias en la distancia caminada, en la saturación de oxígeno basal y al final de la prueba ni en los niveles basales de disnea. En cambio, los enfermos hiperinsuflados experimentaron un incremento más acusado de la disnea durante la caminata (**tabla 27**).

Tabla 27. Comparación de la respuesta a la caminata de seis minutos de los pacientes con EPOC en función de la presencia de hiperinsuflación dinámica

	EPOC HD	EPOC no HD	P
6MWD, m	429 ± 91	403 ± 87	0,305
SpO ₂ inicial, %	93 ± 2	94 ± 2	0,125
SpO ₂ final, %	88 ± 7	89 ± 5	0,566
Borg inicial	0 ± 1	1 ± 1	0,288
Borg final	2 ± 2	4 ± 2	0,014
Cambio Borg	3 ± 2	2 ± 2	0,015
Cambio Borg/100 m	0,81 ± 0,51	0,50 ± 0,44	0,028
Cambio SpO ₂ , %	-6 ± 6	-6 ± 4	0,979

HD: hiperinsuflación dinámica; 6MWD: distancia caminada durante 6 minutos. SpO₂: saturación de oxígeno por pulsioximetría

La prueba de ejercicio progresivo reflejó una similar tolerancia al ejercicio entre los dos subgrupos de pacientes con EPOC, sin apreciar diferencias entre ambos en los parámetros de respuesta respiratoria, cardiovascular ni metabólica (**tabla 28**). El único parámetro diferente entre los grupos fue el aumento del volumen teleespiratorio, lo que definía la existencia de hiperinsuflación dinámica.

Tabla 28. Comparación de la respuesta a la prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo de los pacientes con EPOC en función de la presencia de hiperinsuflación dinámica

	EPOC HD	EPOC no HD	P
W pico, w	89 ± 28	88 ± 25	0,841
VE pico, l/min	43,2 ± 13,1	43,0 ± 13,7	0,954
BR	33,8 ± 26,2	37,1 ± 25,9	0,670
VT pico, l	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,4	0,723
f pico, min ⁻¹	33,9 ± 7,0	35,1 ± 7,2	0,563
EqCO ₂ pico	32,8 ± 5,7	32,8 ± 5,2	1,000
EqO ₂ pico	34,0 ± 6,3	33,5 ± 7,4	0,781
VD/VT pico	23 ± 9	26 ± 82	0,134
SpO ₂ pico	94 ± 9	90 ± 10	0,372
HR pico, min ⁻¹	126 ± 20	126 ± 19	0,958
HRR pico, min ⁻¹	32 ± 19	36 ± 17	0,389
HR slope, 1/kg/min	9,6 ± 6,6	8,1 ± 2,2	0,328
O ₂ pulse pico, ml	9,1 ± 2,6	9,2 ± 2,1	0,862
V'O ₂ pico, ml/min	1142 ± 339	1167 ± 309	0,789
V'O ₂ pico, ml/min/kg	15,3 ± 4,1	16,5 ± 4,1	0,309
V'O ₂ pico, % pred.	66 ± 15	72 ± 16	0,188
V'O ₂ slope, ml/min/w	9,7 ± 2,6	10,3 ± 2,2	0,385
AT, % VO ₂ max	51,9 ± 16,4	62,0 ± 17,9	0,060
Δ EELV, l	0,62 ± 0,59	-0,80 ± 1,38	0,001
Slope Borg/ V'O ₂ , 1/ml/min/kg	0,60 ± 0,44	0,52 ± 0,51	0,540
Threshold Borg	- 2,11 ± 1,78	-1,66 ± 2,30	0,436
Maximal Borg	5,65 ± 2,88	5,67 ± 2,28	0,986

HD: hiperinsuflación dinámica; W: trabajo; VE: ventilación/minuto; BR: reserva respiratoria; VT: volumen corriente; f: frecuencia respiratoria; EqCO₂: equivalente ventilatorio de dióxido de carbono; EqO₂ equivalente ventilatorio de oxígeno; VD/VT: cociente volumen de espacio muerto/volumen corriente; SpO₂: saturación de oxígeno por pulsioximetría; HR: frecuencia cardiaca; HRR: reserva cardiaca; HR slope: pendiente de incremento de la frecuencia cardiaca; VO₂: consumo de oxígeno; V'O₂ slope: pendiente de incremento del consumo de oxígeno; AT: umbral anaeróbico; EELV: volumen pulmonar teleespiratorio; Slope Borg/VO₂: pendiente de incremento del índice de Borg respecto al consumo de oxígeno; *Threshold* Borg: puntuación del índice de Borg en umbral anaerobio; *Maximal* Borg: puntuación del índice de Borg en ejercicio pico.

3.5. Atenuación del parénquima pulmonar

En el análisis semiautomático de la tomografía computarizada de tórax tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las densidades pulmonares

medidas tanto en inspiración como en espiración (**tablas 29 y 30**), ni en el *Bulla Index* global o las distintas subclases de bullas (**tabla 31**) entre los pacientes con EPOC que presentaban hiperinsuflación dinámica y los que no la desarrollaban.

Tabla 29. Comparación entre la atenuación del parénquima pulmonar de los pacientes con EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica. Densidades en inspiración

	EPOC HD	EPOC no HD	P
VPT insp, ml	6295 ± 1458	5687 ± 1095	0,157
MLD insp, UH	-863 ± 22	-849 ± 28	0,061
DE insp, UH	130 ± 51	142 ± 12	0,391
FWHM insp, UH	98 ± 23	103 ± 19	0,473
LAV insp, %	16 ± 12	12 ± 8	0,221
HAV insp, %	1 ± 0	1 ± 0	0,387
S1 insp, %	14 ± 10	11 ± 7	0,216
S2 insp, %	34 ± 9	31 ± 11	0,302
S3 insp, %	26 ± 7	27 ± 6	0,639
S4 insp, %	11 ± 4	14 ± 7	0,176
P15 insp, UH	- 946 ± 23	- 934 ± 25	0,118
P30 insp, UH	- 924 ± 23	- 910 ± 29	0,071
P45 insp, UH	- 893 ± 58	- 889 ± 33	0,785
P60 insp, UH	- 881 ± 25	- 866 ± 38	0,091
75 insp, UH	-847 ± 30	- 829 ± 48	0,118
P90 insp, UH	-745 ± 47	-715 ± 73	0,092

HD: hiperinsuflación dinámica; VPT: volumen pulmonar total; insp: inspiración; MLD: densidad pulmonar media; DE: desviación estándar; FWHM: anchura total a mitad del máximo ("*Full Width at Half Maximum*"); LAV: área de baja atenuación; HAV: área de alta atenuación; UH: unidades Hounsfield; S: subrango; P: percentil; S1: subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2: subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3: subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4: subrango 4 (de -850 a -801 UH)

Tabla 30. Comparación entre la atenuación del parénquima pulmonar de los pacientes con EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica. Densidades en espiración

	EPOC HD	EPOC no HD	P
VPT esp, ml	4408 ± 1228	4598 ± 974	0,601
MLD esp, UH	- 800 ± 52	- 809 ± 36	0,534
DE esp	161 ± 14	157 ± 17	0,324
FWHM esp, UH	140 ± 34	131 ± 25	0,402
LAV esp, %	9 ± 11	7 ± 5	0,520
HAV esp, %	2 ± 1	2 ± 1	0,395
S1 esp, %	7 ± 9	6 ± 4	0,639
S2 esp, %	16 ± 10	19 ± 9	0,427
S3 esp, %	23 ± 8	26 ± 7	0,188
S4 esp, %	18 ± 6	19 ± 5	0,487
P15 esp, UH	- 914 ± 46	- 919 ± 31	0,687
P30 esp, UH	- 882 ± 48	- 890 ± 31	0,546
P45 esp, UH	- 854 ± 51	- 866 ± 32	0,415
P60 esp, UH	- 821 ± 54	- 837 ± 34	0,276
P75 esp, UH	- 769 ± 62	- 794 ± 39	0,172
P90 esp, UH	- 628 ± 80	- 660 ± 61	0,169

HD: hiperinsuflación dinámica; VPT: volumen pulmonar total; esp: espiración; MLD: densidad pulmonar media; DE: desviación estándar; FWHM: anchura total a mitad del máximo ("*Full Width at Half Maximum*"); LAV: área de baja atenuación; HAV: área de alta atenuación; UH: unidades Hounsfield; S: subrango; P: percentil; S1: subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2: subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3: subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4: subrango 4 (de -850 a -801 UH)

Tabla 31. Comparación entre la atenuación del parénquima pulmonar de los pacientes con EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica. *Bulla index*

	EPOC HD	EPOC no HD	P
3DBII	2,80 ± 2,00	2,86 ± 1,84	0,918
C1I	0,38 ± 0,22	0,49 ± 0,20	0,126
C2I	0,59 ± 0,38	0,73 ± 0,33	0,248
C3I	0,27 ± 0,21	0,45 ± 0,47	0,067
C4I	6,94 ± 11,66	3,73 ± 4,00	0,307

HD: hiperinsuflación dinámica; 3DBII: índice de bullas tridimensional; C1I: bullas de clase 1; C2I: bullas de clase 2; C3I: bullas de clase 3; C4I: bullas de clase 4

En cambio, al comparar la variación entre inspiración y espiración, sí se encontraron diferencias en el volumen pulmonar total, que resultó mayor en los pacientes con hiperinsuflación dinámica. También identificaron diferencias en la variación de los percentiles 15, 30, 60, 75 y 90, mostrando una reducción más acusada en el subgrupo de enfermos con hiperinsuflación dinámica (**tabla 32**).

Tabla 32. Comparación entre la atenuación del parénquima pulmonar de los pacientes con EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica. Diferencia de densidades en inspiración-espiración

	EPOC HD	EPOC no HD	P
VPT Dif. insp-esp, ml	1887 ± 1068	1089 ± 829	0,014
MLD Dif insp-esp, UH	- 63 ± 45	- 40 ± 30	0,070
FWHM Dif insp-esp, UH	- 428 ± 29	-28 ± 23	0,120
LAV Dif insp-esp, %	7 ± 5	5 ± 4	0,151
HAV Dif insp-esp, %	- 1 ± 0	- 0 ± 0	0,116
S1 Dif insp-esp, %	7 ± 5	5 ± 4	0,153
S2 Dif insp-esp, %	18 ± 12	12 ± 8	0,107
S3 Dif insp-esp, %	4 ± 12	1 ± 10	0,538
S4 Dif insp-esp, %	-7 ± 6	- 6 ± 4	0,326
P15 Dif insp-esp, UH	-33 ± 30	- 15 ± 23	0,052
P30 Dif insp-esp, UH	- 42 ± 35	-19 ± 28	0,034
P45 Dif insp-esp, UH	-39 ± 82	-23 ± 34	0,468
P60 Dif insp-esp, UH	-61 ± 47	- 28 ± 41	0,027
P75 Dif insp-esp, UH	- 78 ± 59	- 35 ± 56	0,024
P90 Dif insp-esp, UH	-117 ± 79	-54 ± 86	0,017

HD: hiperinsuflación dinámica; VPT: volumen pulmonar total; Dif insp-esp: Diferencia inspiración-espiración; MLD: densidad pulmonar media; DE: desviación estándar; FWHM: anchura total a mitad del máximo (*“Full Width at Half Maximum”*); LAV: área de baja atenuación; HAV: área de alta atenuación; UH: unidades Hounsfield; S: subrango; P: percentil; S1: subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2: subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3: subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4: subrango 4 (de -850 a -801 UH)

4. Impacto clínico de la enfermedad

Los pacientes con hiperinsuflación dinámica experimentaban un número de agudizaciones y una gravedad de éstas similar al resto de enfermos con EPOC, ya que no existían diferencias en el número de ciclos de antibióticos o de corticosteroides sistémicos y los ingresos durante el año previo eran comparables. Tampoco se apreciaron diferencias en la intensidad de la disnea habitual, evaluada a través de la escala modificada del *Medical Research Council*.

Sin embargo, los pacientes con EPOC que desarrollaban hiperinsuflación dinámica referían una peor calidad de vida relacionada con la salud. Con respecto a los pacientes sin hiperinsuflación dinámica, aquellos que la experimentaban alcanzaron una mayor puntuación en el cuestionario CAT (*COPD Assessment Test*) y en el dominio de síntomas del *Saint George's Respiratory Questionnaire*, aunque estas diferencias no se reflejaron en las puntuaciones en los otros dominios ni en la puntuación total de dicho cuestionario (**tabla 33**).

Tabla 33. Comparación del impacto de la enfermedad (agudizaciones, disnea y calidad de vida) en los pacientes con EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

	EPOC HD	EPOC no HD	P
Nº ciclos antibióticos	0,88 ± 0,89	0,88 ± 1,03	0,989
Nº ciclos corticoides sistémicos	0,30 ± 0,59	0,20 ± 0,78	0,613
Nº ingresos año previo	0,06 ± 0,24	0,14 ± 0,36	0,366
Escala mMRC	1,2 ± 0,9	1,0 ± 0,7	0,291
Puntuación CAT	16 ± 9	11 ± 7	0,024
SGRQ síntomas	46,0 ± 20,8	32,0 ± 19,5	0,016
SGRQ actividad	50,3 ± 30,2	45,6 ± 23,7	0,523
SGRQ impacto	41,0 ± 18,0	35,3 ± 14,8	0,214
SGRQ total	44,3 ± 18,6	37,7 ± 15,6	0,189

mMRC: escala de disnea modificada del *Medical Research Council*; CAT: *COPD assessment test*; SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*; MET: *Metabolic equivalent task*

Por último, los pacientes con EPOC e hiperinsuflación dinámica referían un nivel de actividad física cotidiana significativamente menor que los pacientes que no se hiperinsuflaban durante el ejercicio (**tabla 34**).

Tabla 34. Comparación de la actividad física cotidiana de los pacientes EPOC en función de la presencia de hiperinsuflación dinámica (HD)

	EPOC HD	EPOC no HD	P
Nivel de actividad física cotidiana			0,013
Bajo (< 600 Mets/semana), n (%)	11 (30,6%)	3 (16,7%)	
Moderado (600-1499 METs/semana), n (%)	17 (47,2%)	7 (38,9%)	
Alto (≥ 1500 METs/semana), n (%)	8 (22,2%)	8 (44,4%)	

NAF: nivel de actividad física; MET: *Metabolic equivalent task*

5. Biomarcadores sistémicos y de las vías aéreas

5.1 Comparación entre subgrupos de enfermos con EPOC

En los pacientes con EPOC que tenían hiperinsuflación dinámica, se objetivaron mayores niveles séricos de interleucina (IL)-1 β , IL-6 e IL-8, así como de glutatión peroxidasa y 8-isoprostano (**tabla 35, figuras 48-52**), reflejando en consecuencia, la existencia tanto de un mayor tono inflamatorio como de mayor estrés oxidativo a nivel sistémico. La mayor concentración sérica de troponina T entre los pacientes con EPOC que experimentaban hiperinsuflación dinámica (**tabla 35, figura 53**), también constituye un indicador indirecto de un potencial daño miocárdico.

Tabla 35. Comparación entre los niveles de biomarcadores en sangre de los pacientes con EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

	EPOC HD	EPOC no HD	P
IL-17A, pg/ml	3,95 (3,02-5,98)	3,50 (1,83-4,95)	0,363
IL-1B, pg/ml	1,32 (0,83-1,52)	0,45 (0,32-0,61)	< 0,001
IL-6, pg/ml	2,12 (1,62-2,93)	0,79 (0,49-1,18)	< 0,001
IL-8, pg/ml	3,59 (3,12-4,64)	1,46 (1,31-1,91)	< 0,001
MIP-1 α , pg/ml	12,15 (8,93-13,52)	9,64 (4,13-11,50)	0,512
TNF- α , pg/ml	4,18 (3,18-5,63)	3,90 (2,92-6,85)	0,934
Homocisteína, μ mol/l	13,70 (11,50-17,90)	11,20 (9,10-13,00)	0,114
NT-proBNP, pg/ml	76,25 (49,00-207,10)	77,70 (55,90-226,85)	0,289
PCR, mg/l	3,69 (2,90-5,80)	2,90 (2,90-6,00)	1,000
Hs-cTnT, ng/ml	10,83 (9,19-13,65)	3,22 (3,00-4,97)	0,002
Galectina-3, ng/ml	3,52 (3,03-4,22)	4,33 (3,39-4,50)	0,129
Receptor toll-like soluble (ST)-2, pg/ml	0 (0-0)	0, (0-0)	0,757
GSH, mg/ml	0 (0-0)	0 (0-0)	0,728
GPX, mg/ml	7,13 (2,35-31,73)	1,20 (0,27-4,40)	0,005
PIIINP ng/ml	4519 (3844-5859)	4550 (3871-5241)	0,952
8-isoprostano pg/ml	632,91 \pm 113,46	437,75 \pm 134,83	< 0,001

HD: hiperinsuflación dinámica; IL: interleucina; MIP-1 α : Proteína inflamatoria de macrófagos 1 α ; TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; PCR: proteína C reactiva; Troponina T cardiaca de alta sensibilidad; GSH: glutatión; GSX: glutatión peroxidasa; PIIINP: procolágeno tipo III N-terminal

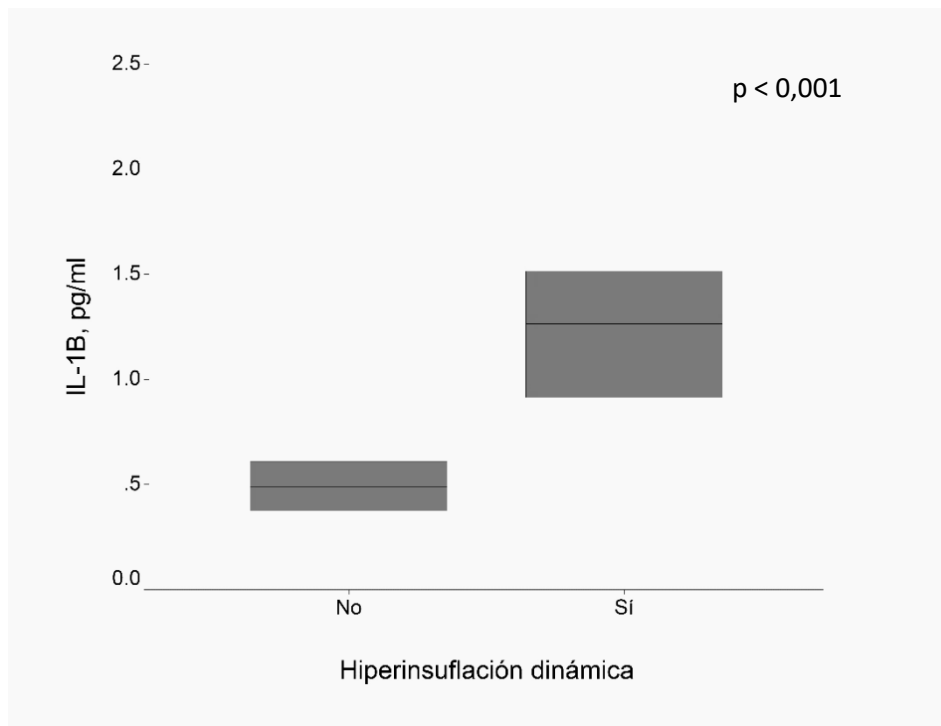


Figura 48. Comparación de los niveles séricos de IL-1 β entre los pacientes EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

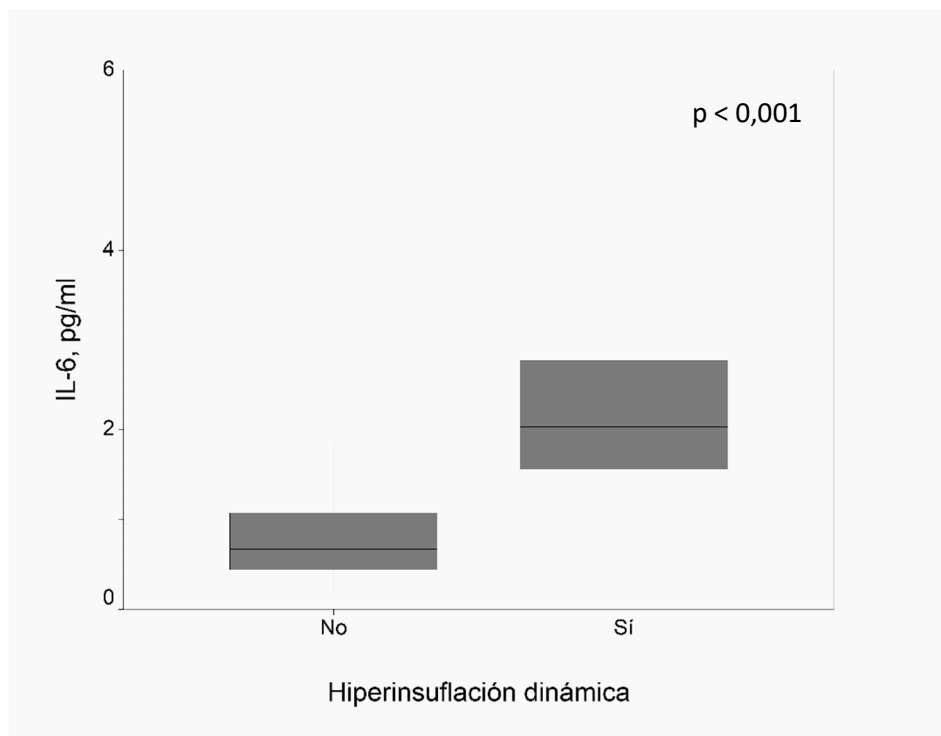


Figura 49. Comparación de los niveles séricos de IL-6 entre los pacientes EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

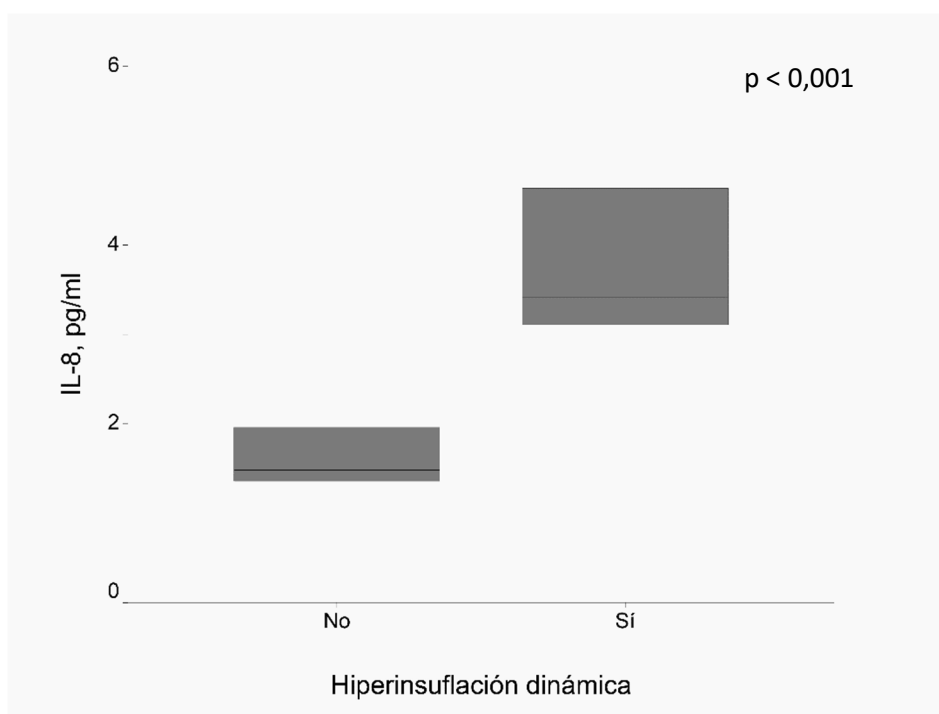


Figura 50. Comparación de los niveles séricos de IL-8 entre los pacientes EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

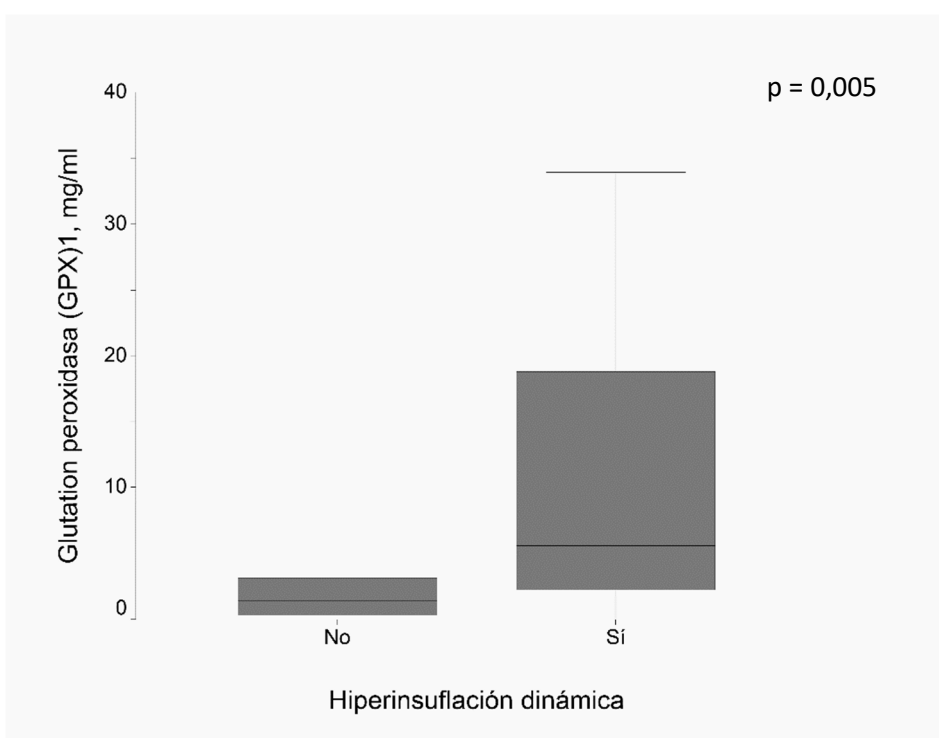


Figura 51. Comparación de los niveles séricos de Glutathión peroxidasa entre los pacientes EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

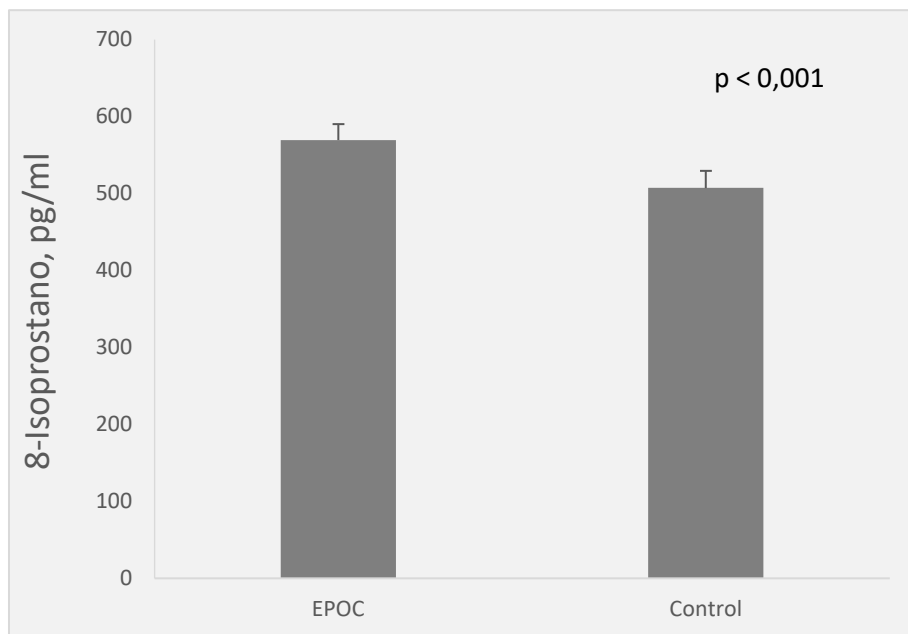


Figura 52. Comparación de los niveles séricos de 8-isoprostano entre los pacientes EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

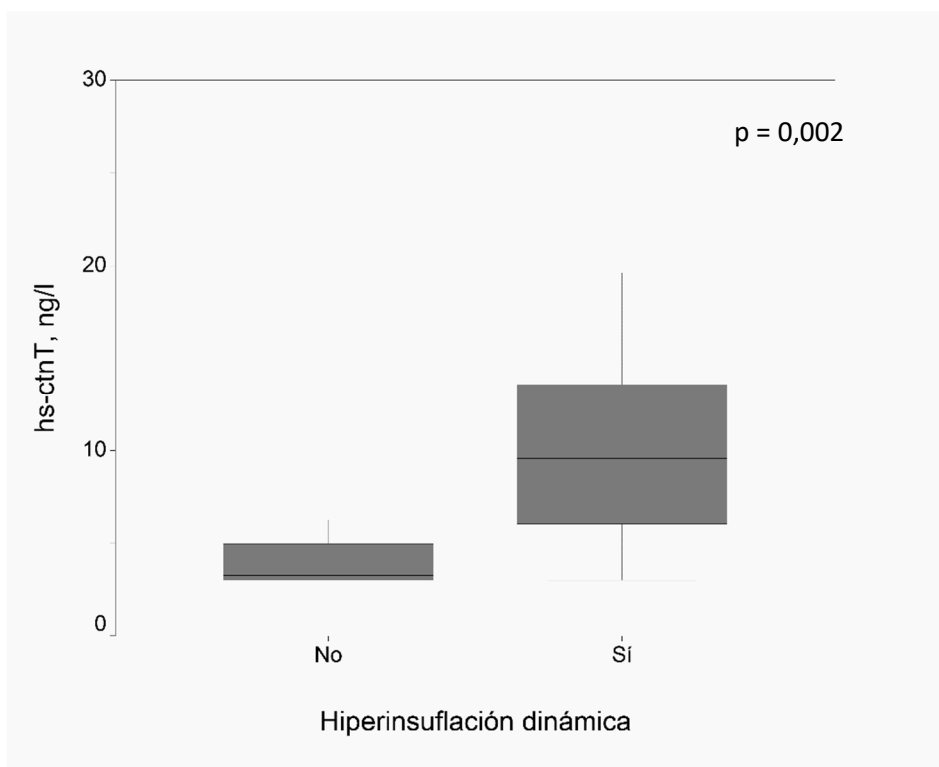


Figura 53. Comparación de los niveles séricos de troponina T cardiaca de alta sensibilidad (hs-ctnT) entre los pacientes EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

De igual modo, también se comprobó que los pacientes con EPOC que experimentan hiperinsuflación dinámica muestran una mayor inflamación de las vías aéreas, como lo demuestran las mayores concentraciones de IL-1 β , IL-6 e IL-8 en el condensado del aire exhalado (**tabla 36, figuras 54-56**).

Tabla 36. Comparación entre los niveles de biomarcadores en condensado de aire exhalado (CAE) de los pacientes EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

	EPOC HD	EPOC no HD	P
Tiempo CAE	10,46 (10,16-11,58)	10,23 (10,11-10,90)	0,130
Ventilación CAE	101,30 (79,10-123,30)	103,60 (92,10-128,85)	0,481
Volumen CAE	2,50 (2,00-3,50)	2,50 (1,80-2,55)	0,270
CAE IL-1β	0,26 (0,22-0,41)	0,19 (0,17-0,19)	< 0,001
CAE IL-6	0,06 (0,04-0,11)	0,03 (0,03-0,03)	< 0,001
CAE IL-8	0,12 (0,08-0,18)	0,06 (0,05-0,06)	< 0,001
CAE TNF- α	0,28 (0,26-0,29)	0,26 (0,24-0,31)	0,252

CAE: condensado de aire exhalado; IL: interleucina; TNF- α : factor de necrosis tumoral

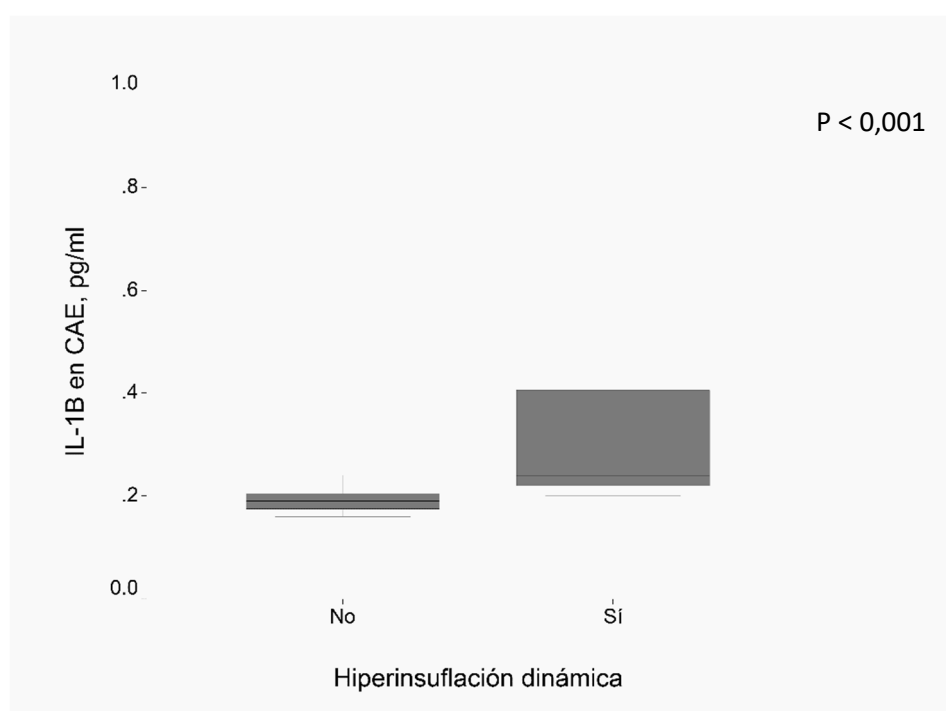


Figura 54. Comparación de los niveles de IL-1 β en condensado del aire exhalado entre los pacientes EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

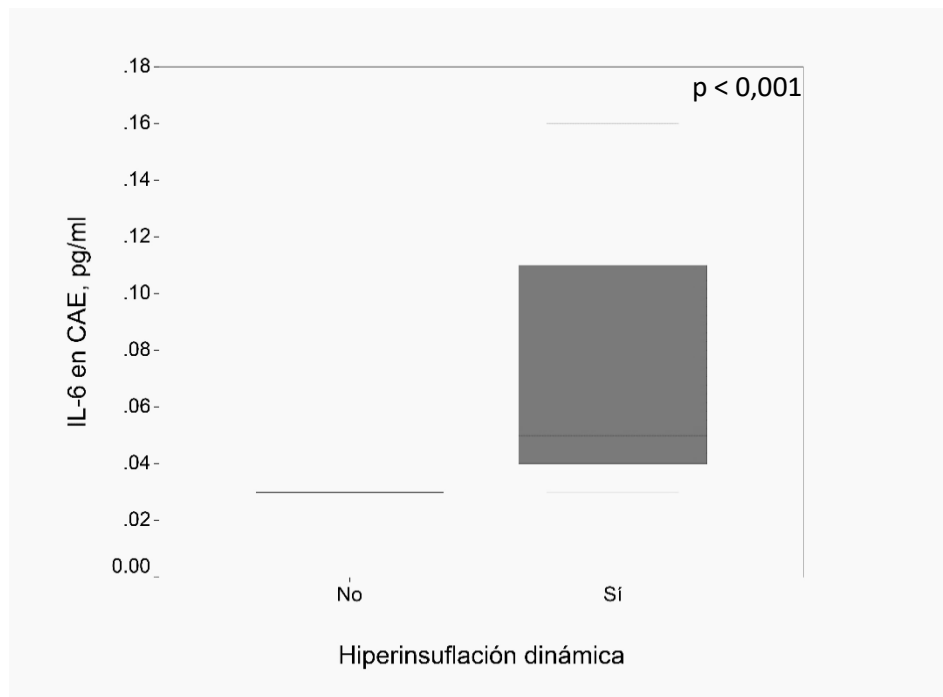


Figura 55. Comparación de los niveles de IL-6 en condensado del aire exhalado entre los pacientes EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

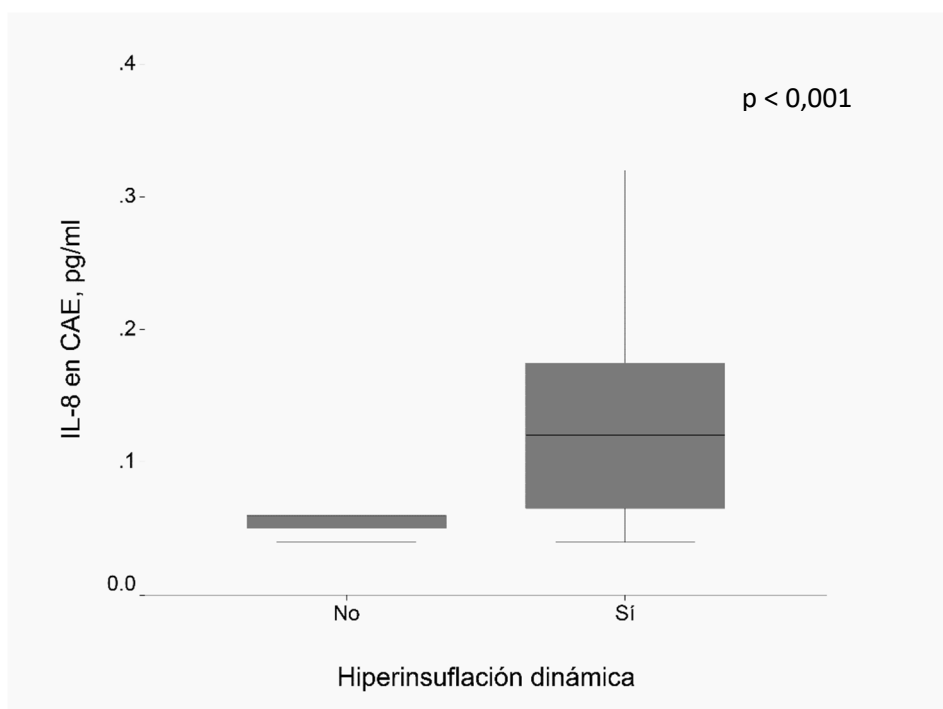


Figura 56. Comparación de los niveles de IL-8 en condensado del aire exhalado entre los pacientes EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

5.2. Relación con la intensidad de la hiperinsuflación dinámica

Al evaluar la relación entre la intensidad de la hiperinsuflación dinámica (medida a través del cambio en el volumen pulmonar tele-espiratorio [EELV]) y las concentraciones de los biomarcadores determinados, se comprobó que el incremento del EELV mantiene una moderada relación directamente proporcional con los niveles séricos de interleucina-1 β , interleucina-6, interleucina-8, glutatión peroxidasa, y 8-isoprostano, mientras que su relación con la concentración sérica de troponina T de alta sensibilidad también fue directamente proporcional pero de menor magnitud (tabla 37, figuras 57-62).

Tabla 37. Correlación entre el incremento del EELV y los niveles séricos de biomarcadores en pacientes con EPOC

Biomarcador	r	P
IL-17A, pg/ml	- 0,38	0,781
IL-1B, pg/ml	0,575	< 0,001
IL-6, pg/ml	0,487	< 0,001
IL-8, pg/ml	0,542	< 0,001
MIP-1 α , pg/ml	0,086	0,554
TNF- α , pg/ml	0,056	0,697
Homocisteína, μ mol/l	0,173	0,228
NT-proBNP, pg/ml	- 0,130	0,370
PCR, mg/l	- 0,045	0,756
Hs-cTnT, ng/ml	0,390	0,003
Galectina-3, ng/ml	- 0,049	0,732
Receptor toll-like soluble (ST)-2, pg/ml	-0,005	0,970
GSH, mg/ml	0,086	0,547
GPX, mg/ml	0,440	0,001
PIIINP	0,088	0,539
8-isoprostano	0,518	< 0,001

IL: interleucina; MIP-1 α : proteína inflamatoria de macrófagos 1 α ; TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; PCR: proteína C reactiva; troponina T cardiaca de alta sensibilidad; GSH: glutatión; GSX: glutatión peroxidasa; PIIINP: procolágeno tipo III N-terminal; r: coeficiente de correlación

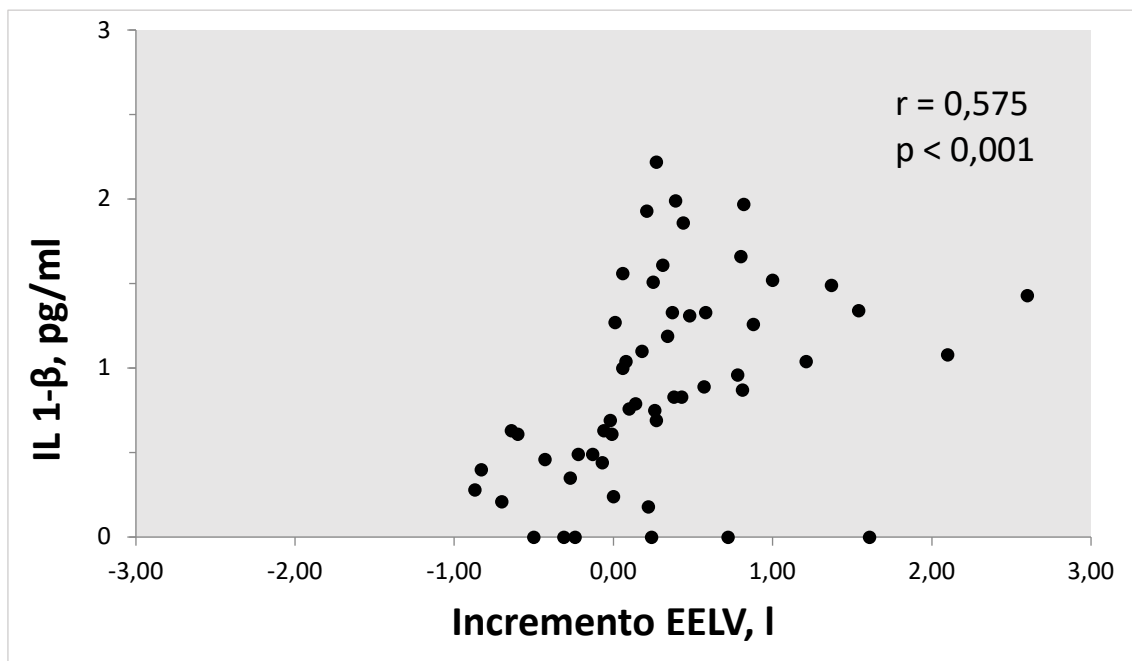


Figura 57. Relación entre la concentración sérica de interleucina (IL)-1 β en pacientes con EPOC y el incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV)

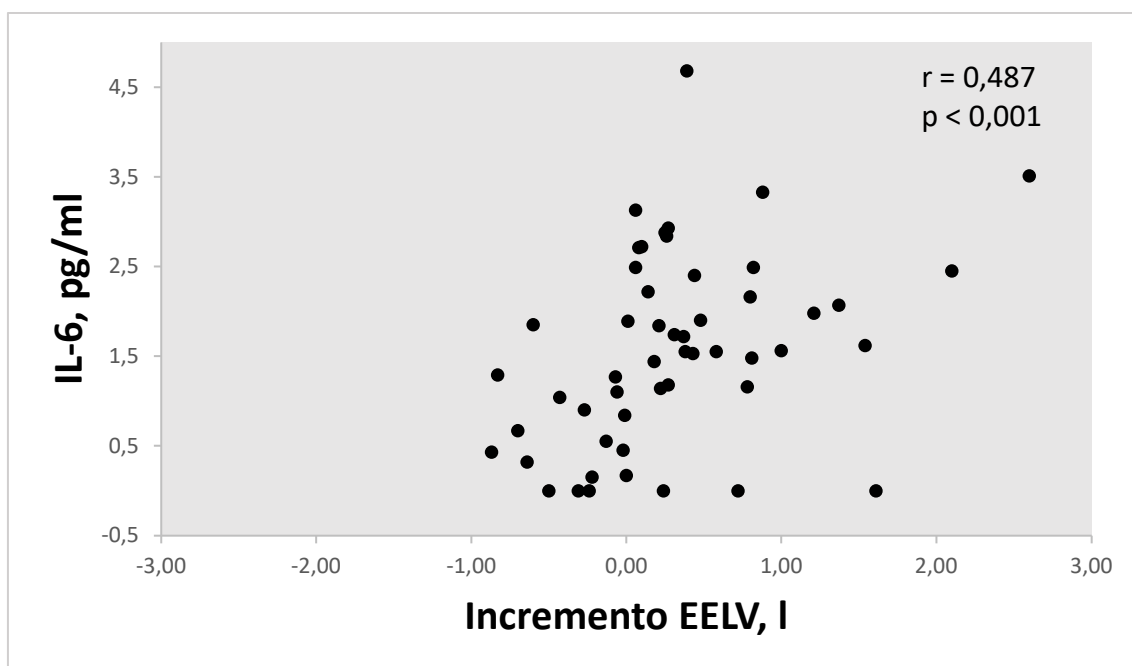


Figura 58. Correlación entre los niveles séricos de IL-6 y el cambio en el EELV

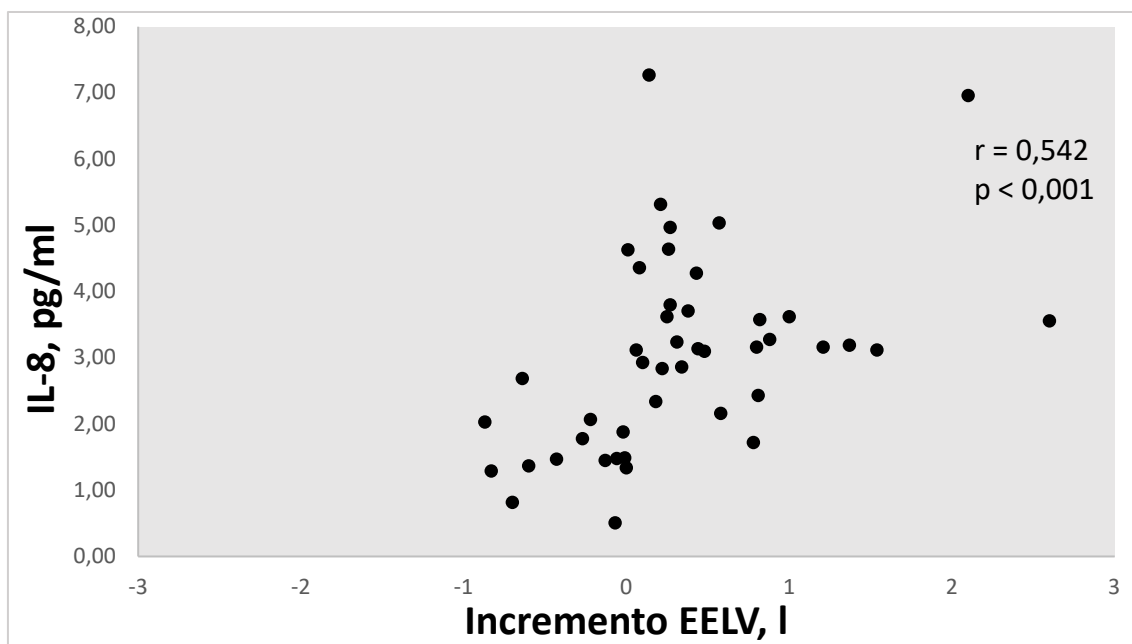


Figura 59. Correlación entre los niveles séricos de IL-8 y el cambio en el EELV

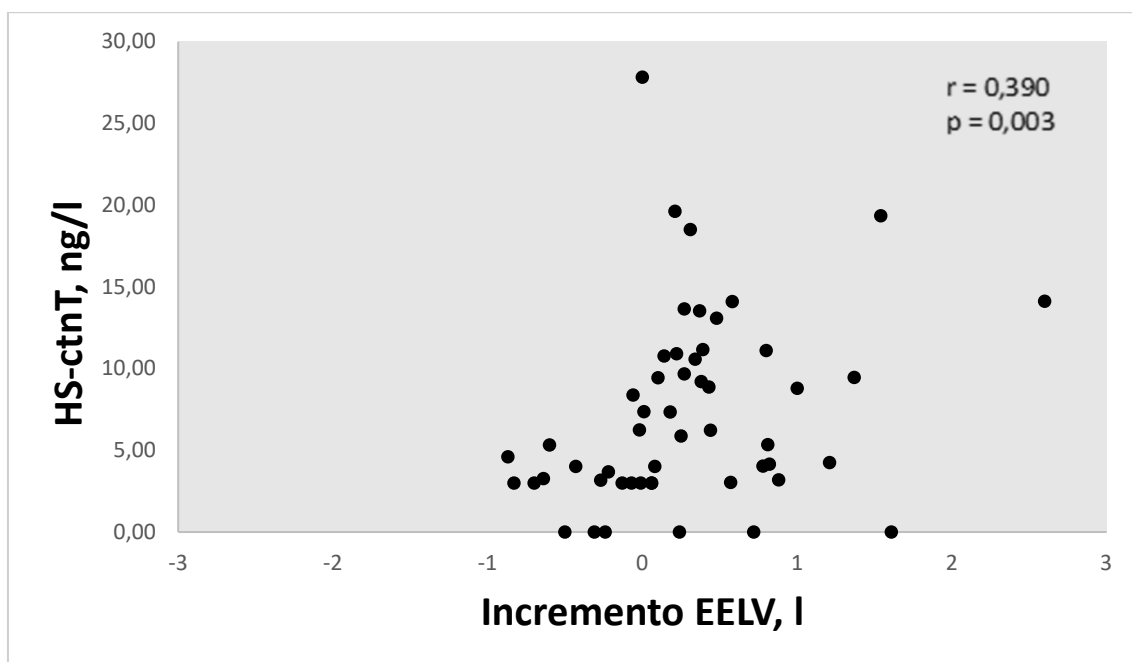


Figura 60. Correlación entre los niveles séricos de Hs-ctnT y el cambio en el EELV

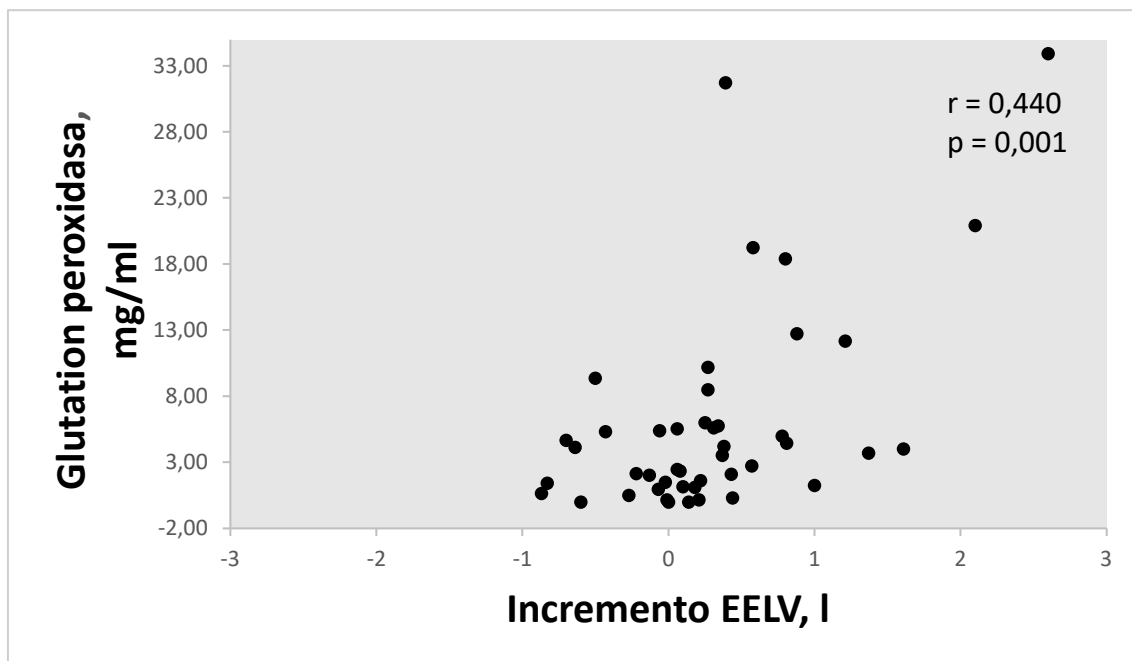


Figura 61. Correlación entre los niveles séricos de glutatión peroxidasa y el cambio en el EELV

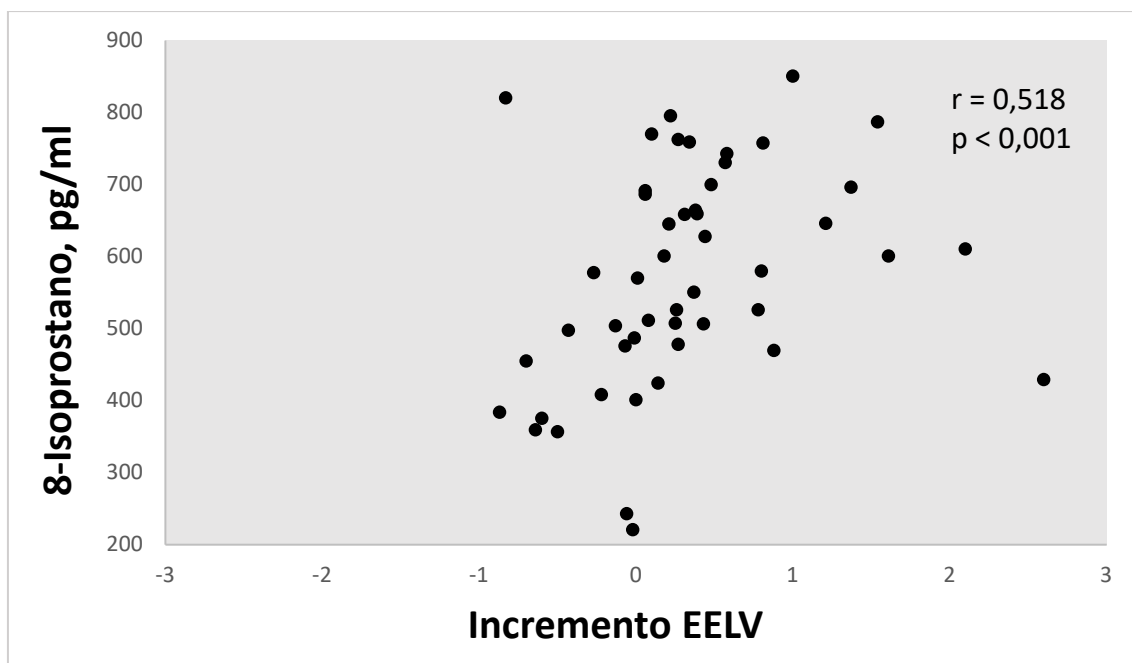


Figura 62. Correlación entre los niveles séricos de 8-isoprostano y el cambio en el EELV

También se apreció la relación directamente proporcional entre el incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio y la inflamación de las vías aéreas, evaluada mediante las concentraciones de interleucina-1 β , interleucina-6 e interleucina-8 en el condensado del aire exhalado (**tabla 38, figuras 63-65**).

Tabla 38. Correlación entre el incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio y los niveles de biomarcadores en condensado del aire exhalado (CAE) de los pacientes con EPOC

Biomarcador	r	P
Tiempo CAE	0,146	0,292
Ventilación CAE	-0,104	0,459
Volumen CAE	0,134	0,391
CAE IL-1β	0,464	< 0,001
CAE IL-6	0,474	< 0,001
CAE IL-8	0,450	0,001
CAE TNF- α	0,160	0,249

CAE: condensado de aire exhalado; IL: interleucina; TNF- α : factor de necrosis tumoral; r: coeficiente de correlación

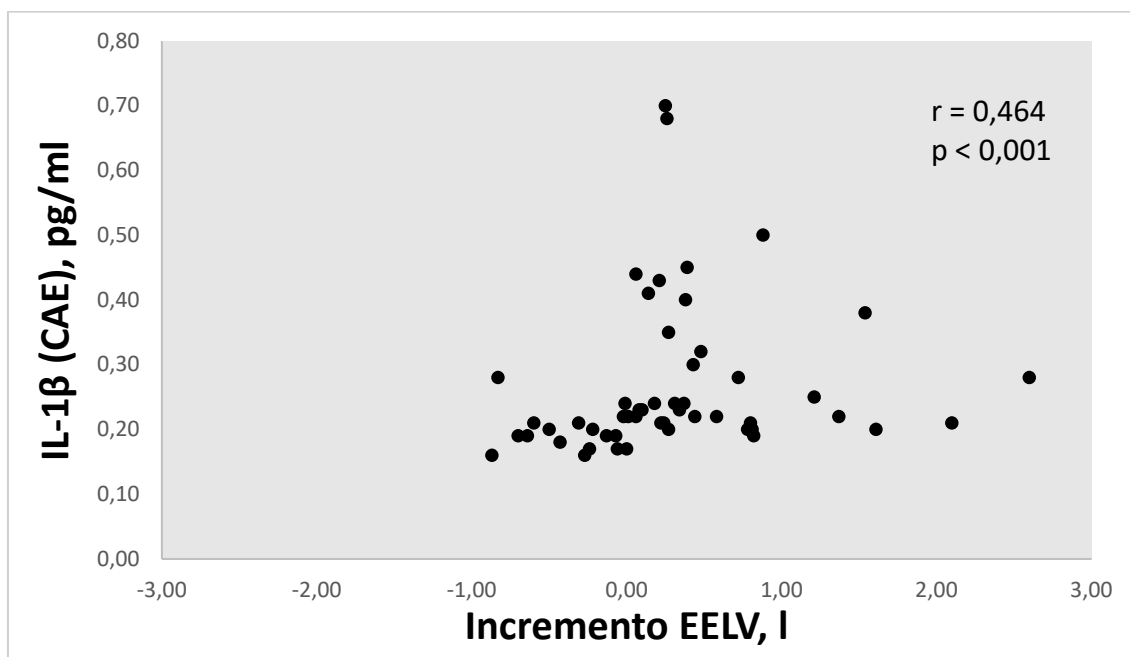


Figura 63. Correlación entre los niveles de IL-1 β en condensado de aire exhalado y el cambio en el EELV

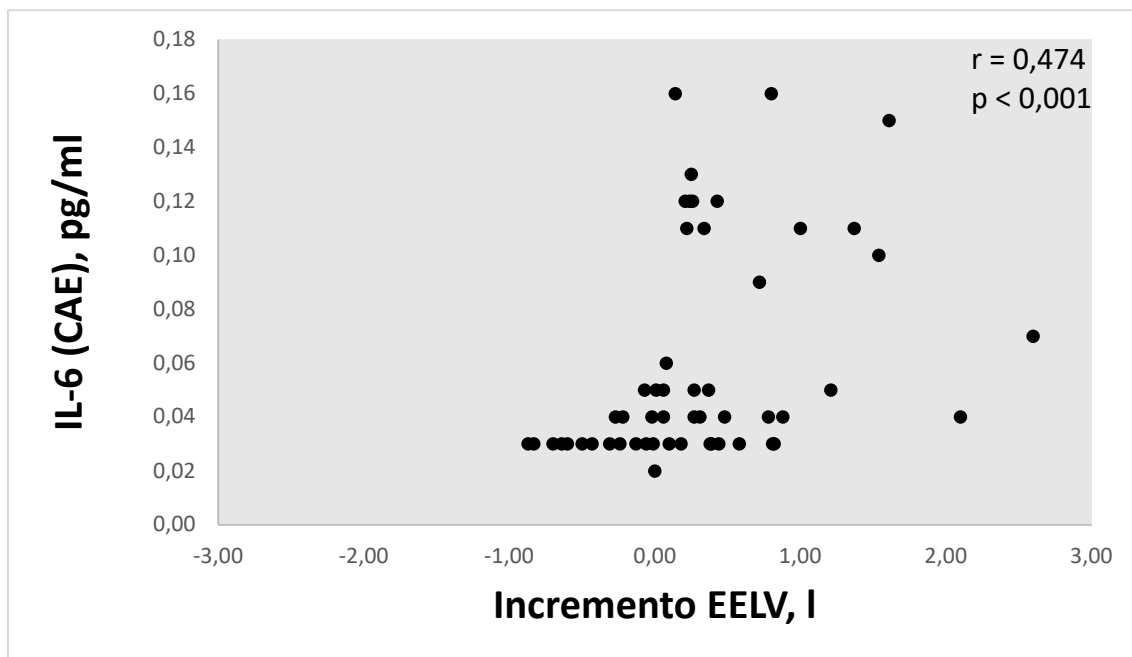


Figura 64. Correlación entre los niveles de IL-6 en condensado de aire exhalado y el cambio en el EELV

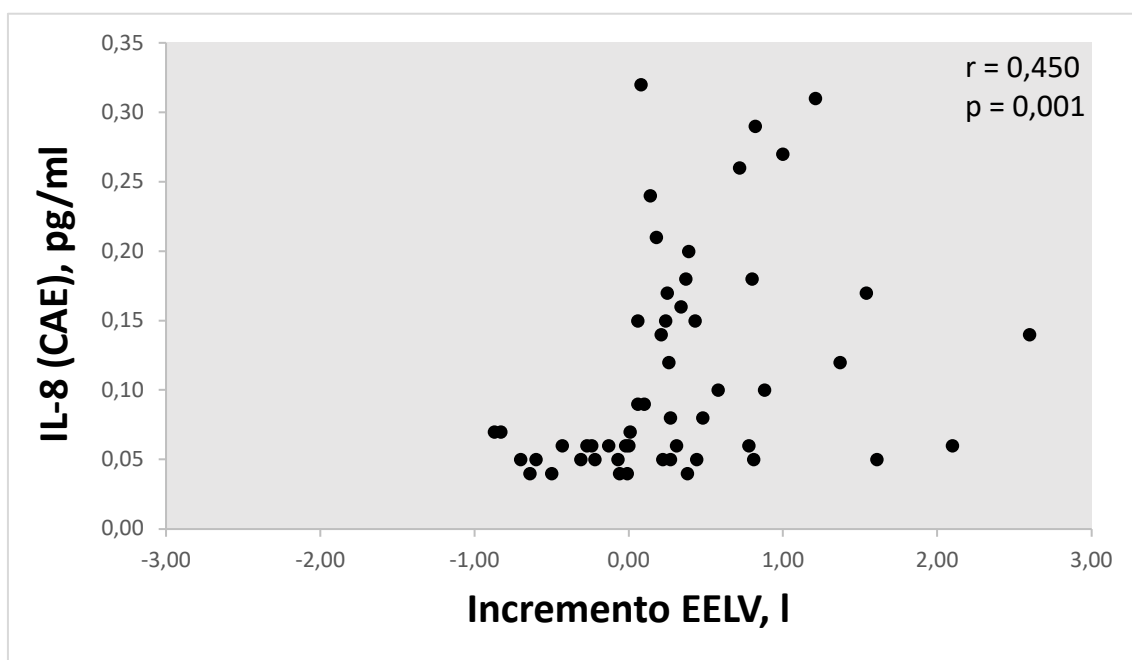


Figura 65. Correlación entre los niveles de IL-8 en condensado de aire exhalado y el cambio en el EELV

6. Función cardíaca

6.1. Carga arrítmica

Como se muestra en la **tabla 39** y **figuras 66 y 67**, en los pacientes con EPOC e hiperinsuflación dinámica se detectó en el Holter de 24 un mayor número de eventos supraventriculares, tanto en valor absoluto como en promedio por hora de registro.

Tabla 39. Comparación de la carga arrítmica entre los pacientes EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

	EPOC HD	EPOC no HD	P
Bradicardia	0 (0-4,00)	0 (0-4,00)	0,933
Eventos SV, n	287,44 ± 521,49	52,28 ± 96,86	0,013
Eventos SV, n/h	12,69 ± 23,44	2,22 ± 4,07	0,014
Eventos V, n	8,50 (1,50-227,50)	13,50 (0-20,00)	0,406
Eventos V, h/h	12,14 ± 42,30	2,57 ± 6,36	0,654

SV: supraventriculares; V: ventriculares

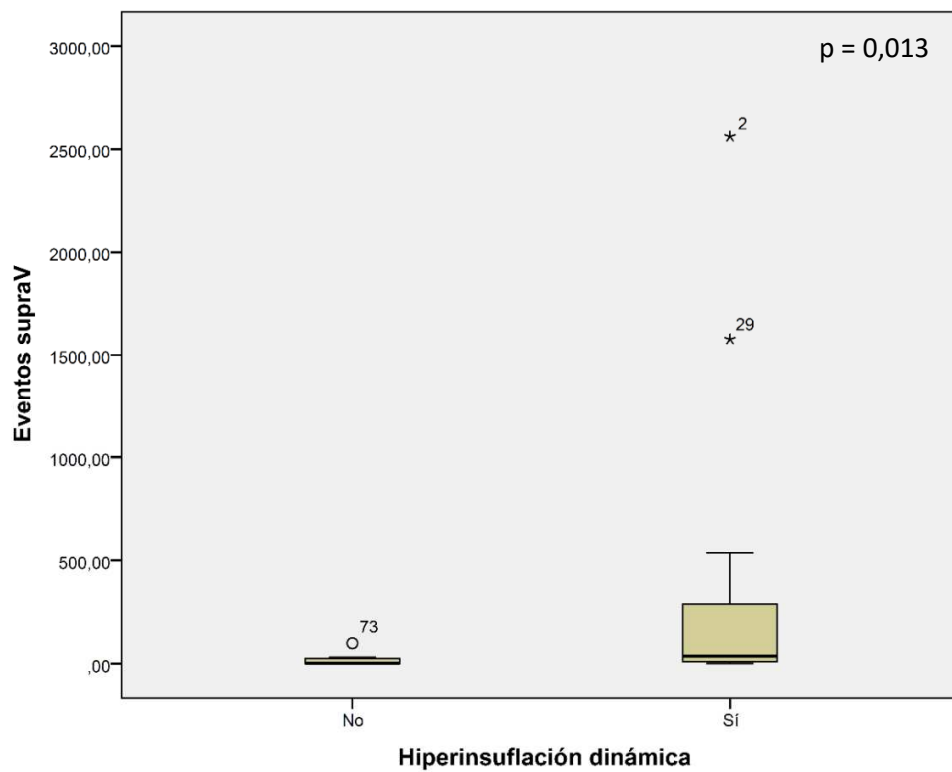


Figura 66. Comparación del número de eventos supraventriculares entre los pacientes con EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

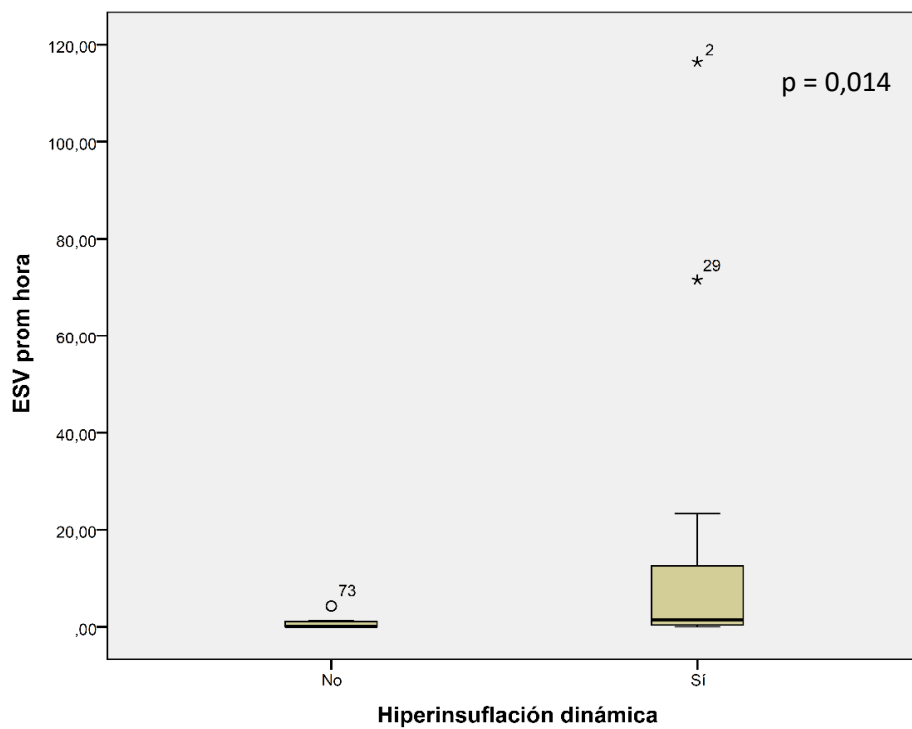


Figura 67. Comparación del número de eventos supraventriculares promediados por hora entre los pacientes con EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

6.2. Parámetros ecocardiográficos

En la ecocardiografía de los pacientes con EPOC e hiperinsuflación dinámica se objetivaba un menor diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (**tabla 40, figura 68**) y un menor volumen telediastólico del mismo (**tabla 40**). Además, con el *Doppler* transmitral se puso de manifiesto que los enfermos hiperinsuflados tenían una relación entre la onda de llenado precoz y la onda de llenado tardío del ventrículo izquierdo (E/A) menor de 1, concordante con una alteración de la relajación del ventrículo izquierdo, aunque las diferencias entre los grupos no fueron significativas (**tabla 40**).

Con el *Doppler* tisular se objetivó un cociente entre la velocidad pico de la onda E mitral y la velocidad E del anillo lateral mitral (E/E') en los límites de la normalidad en los dos subgrupos, aunque paradójicamente fue significativamente mayor en aquellos pacientes sin hiperinsuflación dinámica (**tabla 40, figura 69**).

Por último, la estimación de la presión arterial pulmonar media resultó superior en los enfermos con hiperinsuflación dinámica que en los restantes pacientes con EPOC (**tabla 40, figura 70**).

Tabla 40. Comparación de parámetros ecocardiográficos entre el grupo de pacientes con EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

	EPOC HD	EPOC no HD	P
LVEDD, cm	4.3 ± 0.4	5.0 ± 0.3	<0.001
LVESD, cm	2.7 ± 0.6	2.7 ± 0.4	0.665
IVS, cm	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.695
LVPW, cm	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.421
LVEDV, mL	87.4 ± 23.6	105.3 ± 17.7	0.008
LVESV, mL	31.1 ± 12.1	27.6 ± 10.0	0.333
Índice de masa de VI, g/m ²	87.2 ± 19.3	88.2 ± 16.4	0.870
FEVI, %	68.0 ± 8.1	69.4 ± 8.5	0.597
LAA, cm ²	17.0 ± 3.5	16.0 ± 4.8	0.445
Velocidad máxima onda E, cm/s	74.5 ± 15.7	74.5 ± 15.2	0.986
Velocidad máxima onda A, cm/s	86.2 ± 21.7	76.4 ± 19.8	0.116
E/A ratio	0.90 ± 0.22	1.04 ± 0.31	0.106
Tiempo de deceleración, ms	224 ± 59	245 ± 47	0.249
Onda e', cm/s	9.4 ± 2.1	12.8 ± 3.0	<0.001
E/e' ratio	8.2 ± 2.3	6.0 ± 1.5	<0.001
RAA, cm ²	14.7 ± 3.2	14.2 ± 4.3	0.741
TAPSE, cm	2.2 ± 0.4	2.2 ± 0.5	0.937
PASP, mmHg	32.1 ± 10.8	24.2 ± 12.3	0.037

LVEDD: diámetro telediastólico ventrículo izquierdo; LVESD: diámetro telesistólico ventrículo izquierdo; IVS: septo interventricular; LVPW: pared posterior ventrículo izquierdo; LVEDV: volumen telediastólico ventrículo izquierdo; LVESV: volumen telesistólico ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; LAA: área aurícula izquierda; e': onda diastólica mitral precoz; RAA: área aurícula derecha; TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo; PASP: presión sistólica arteria pulmonar

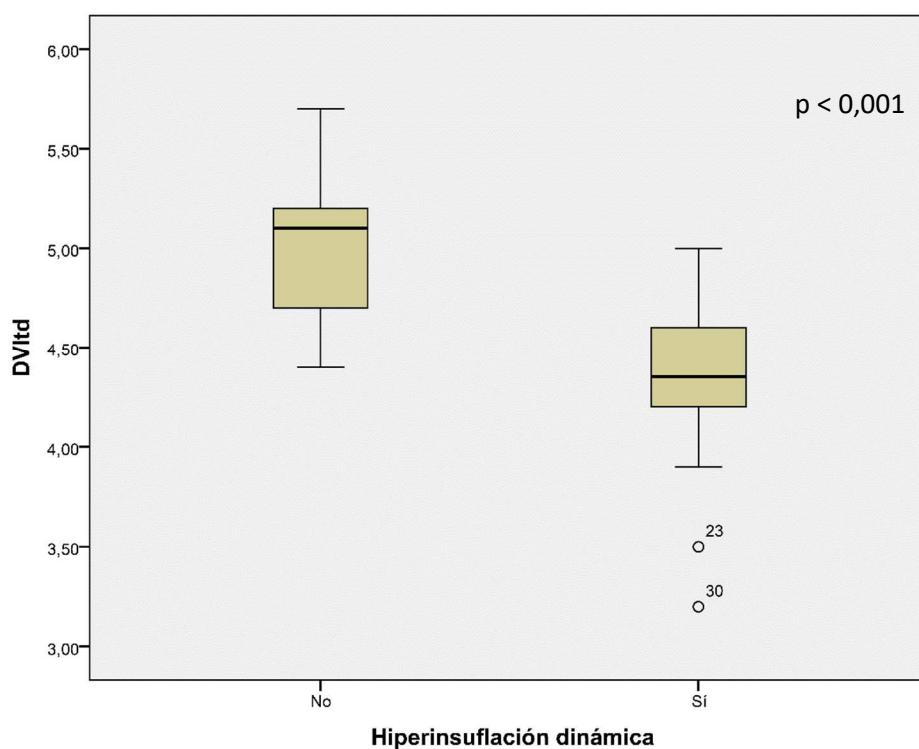


Figura 68. Comparación del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo entre los pacientes con EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

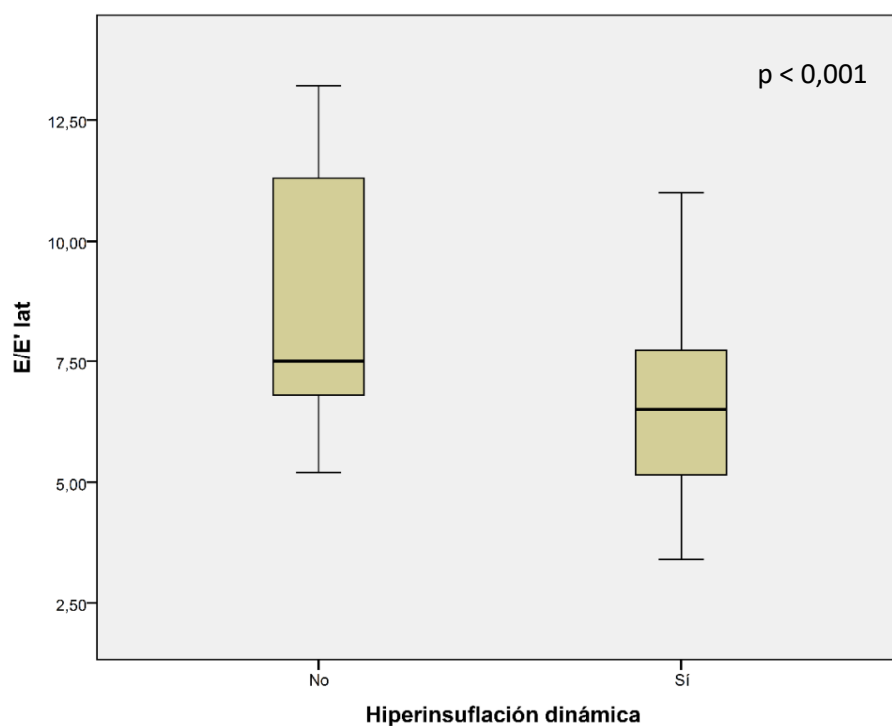


Figura 69. Comparación de la relación de las ondas de llenado diastólico E/E' entre los pacientes con EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

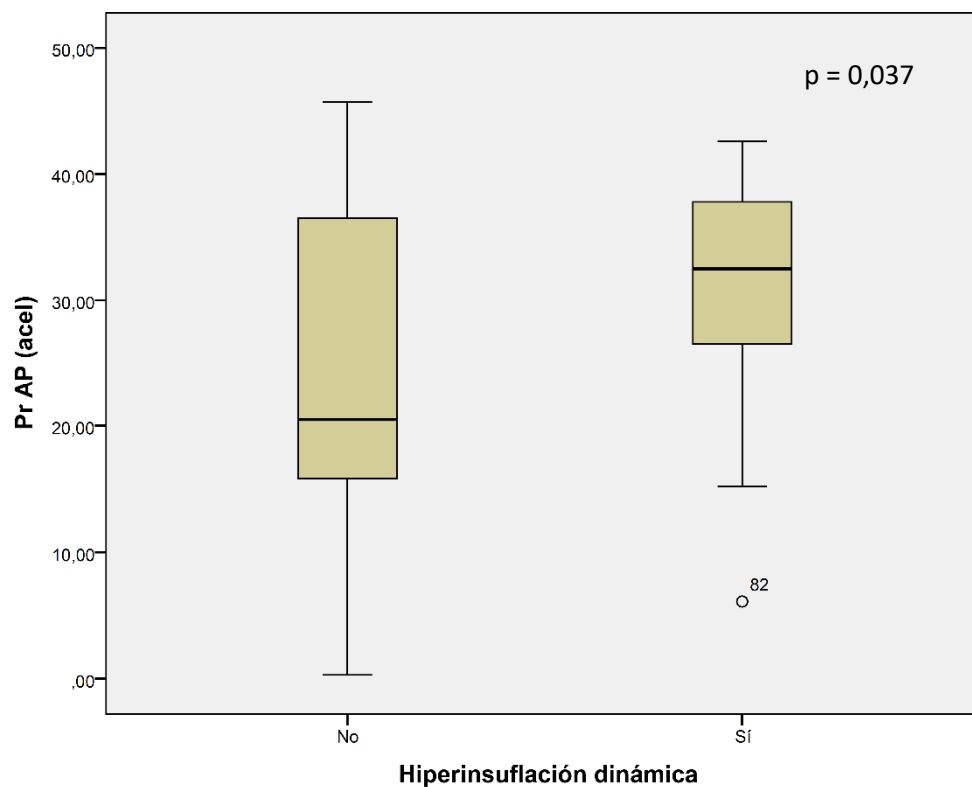


Figura 70. Comparación de la presión sistólica en la arteria pulmonar entre los pacientes con EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

6.3 Respuesta sistólica del ventrículo izquierdo al ejercicio

Al comparar la respuesta al ejercicio de la función sistólica del ventrículo izquierdo determinada mediante la técnica de reinhalación de gases (**tabla 41**), se comprobó que los pacientes con hiperinsuflación dinámica experimentaban un menor incremento del gasto cardiaco (**figuras 71 y 72**), del volumen sistólico (**figuras 75 y 76**) y del índice cardiaco (**figura 73**) con respecto al consumo de oxígeno, así como un incremento más atenuado del volumen sistólico con respecto a la carga de trabajo (**figuras 73 y 74**).

Tabla 41. Comparación de la respuesta sistólica del VI durante el ejercicio entre los pacientes EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

	EPOC HD	EPOC no HD	P
$\Delta\text{CO}/\Delta\text{W}$, l/min/w	$0,06 \pm 0,06$	$0,09 \pm 0,11$	0,199
$\Delta\text{CO}/\Delta\text{VO}_2$, l/ml	$0,36 \pm 0,49$	$1,18 \pm 1,39$	0,035
$\Delta\text{CI}/\Delta\text{W}$, l/min/m ² /w	$0,03 \pm 0,03$	$0,05 \pm 0,06$	0,219
$\Delta\text{CI}/\Delta\text{VO}_2$, l/m²/ml	$0,20 \pm 0,25$	$0,65 \pm 0,72$	0,030
$\Delta\text{VS}/\Delta\text{W}$, ml/w	$0,28 \pm 0,79$	$1,16 \pm 1,28$	0,021
$\Delta\text{VS}/\Delta\text{VO}_2$, l/min	$4,17 \pm 2,40$	$14,19 \pm 11,49$	< 0,001

$\Delta\text{CO}/\Delta\text{W}$: pendiente de la relación entre el gasto cardiaco y la carga de trabajo; $\Delta\text{CO}/\Delta\text{VO}_2$: pendiente de la relación entre gasto cardiaco y consumo de oxígeno; $\Delta\text{CI}/\Delta\text{W}$: pendiente de la relación entre el índice cardiaco y la carga de trabajo; $\Delta\text{CI}/\Delta\text{VO}_2$: pendiente de la relación entre el índice cardiaco y el consumo de oxígeno; $\Delta\text{VS}/\Delta\text{W}$: pendiente de la relación entre el volumen sistólico y la carga de trabajo; $\Delta\text{VS}/\Delta\text{VO}_2$: pendiente de la relación entre el volumen sistólico y el consumo de oxígeno

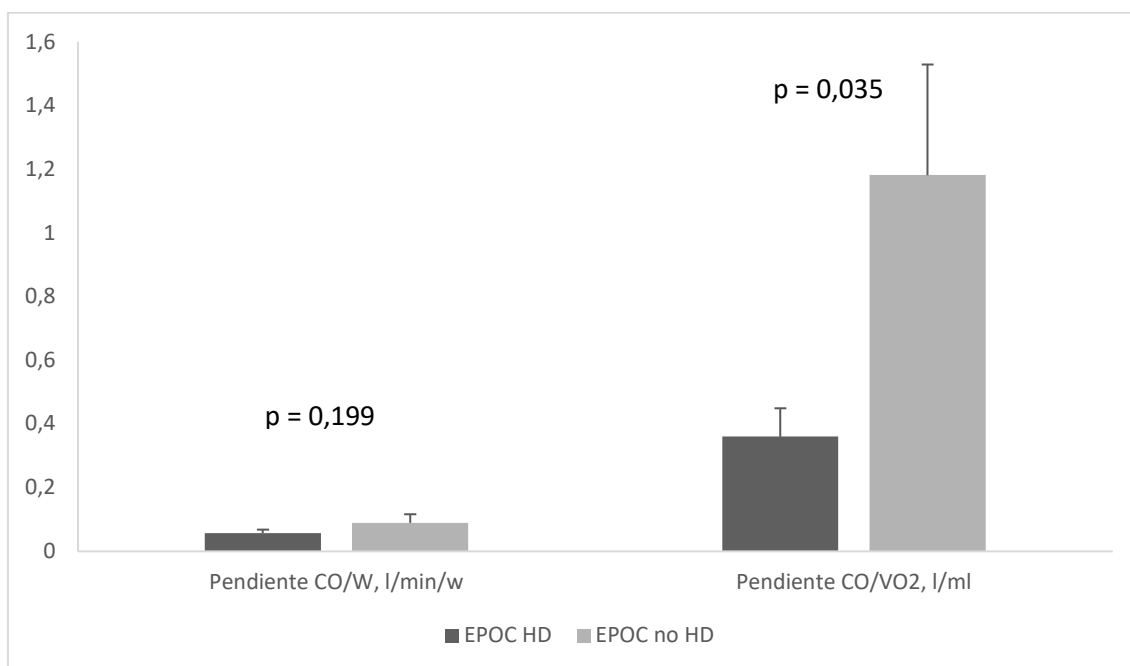


Figura 71. Comparación del incremento del gasto cardiaco durante el ejercicio de pacientes con EPOC en función del desarrollo de hiperinsuflación dinámica

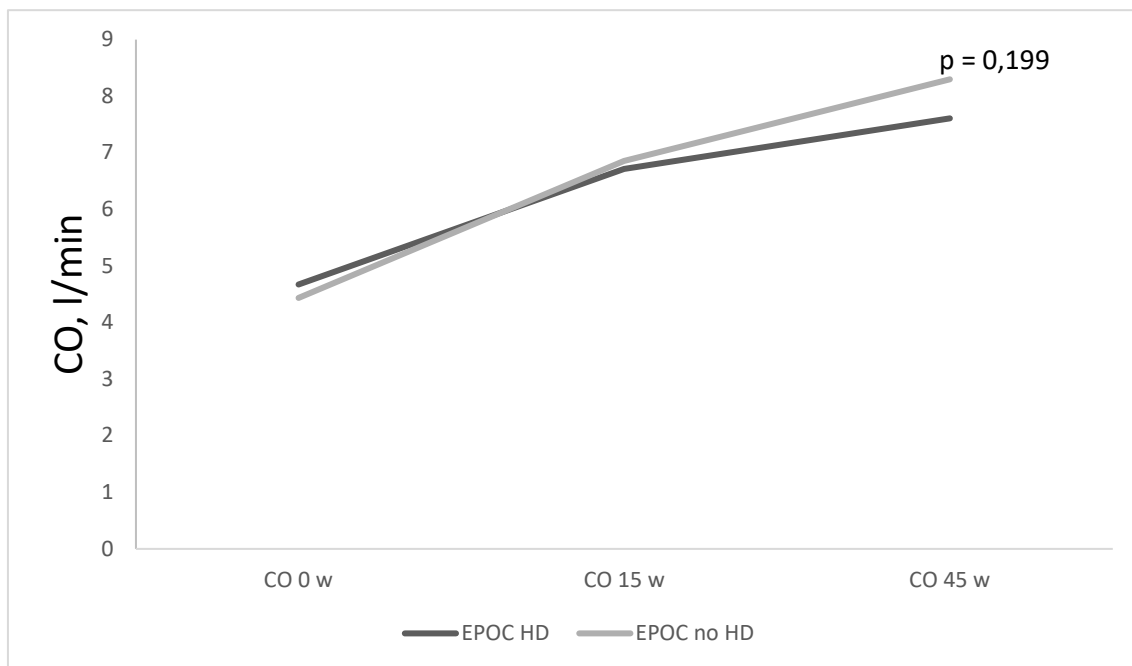


Figura 72. Representación gráfica de la pendiente de incremento del gasto cardiaco durante el ejercicio. Comparación entre los pacientes EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

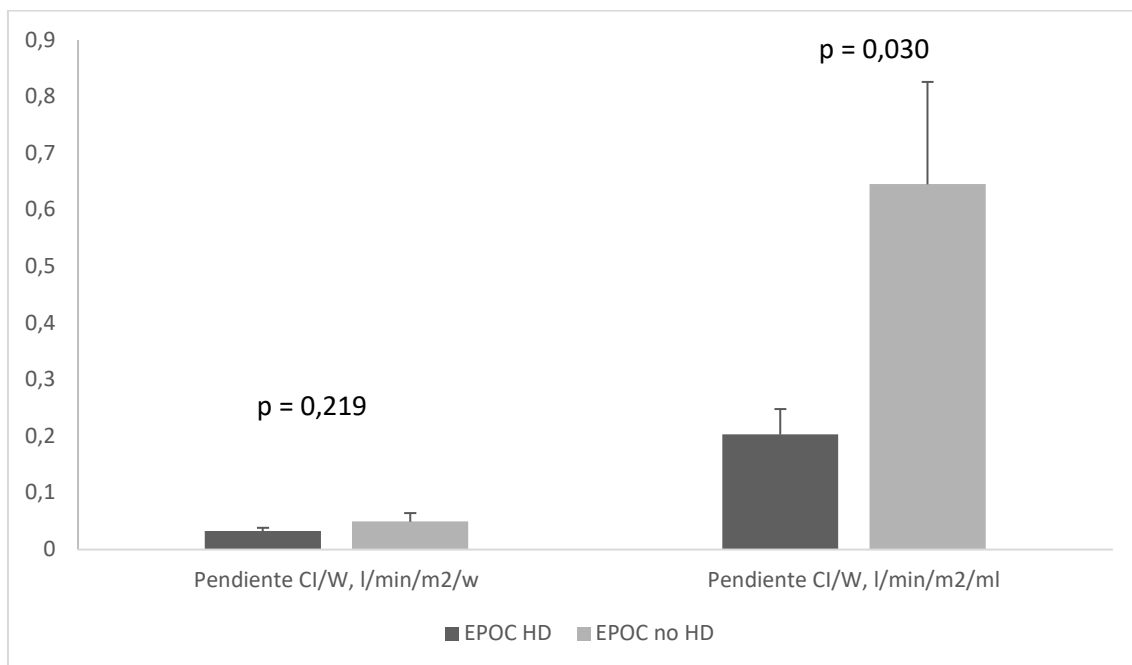


Figura 73. Comparación del incremento del índice cardiaco durante el ejercicio de pacientes con EPOC en función del desarrollo de hiperinsuflación dinámica

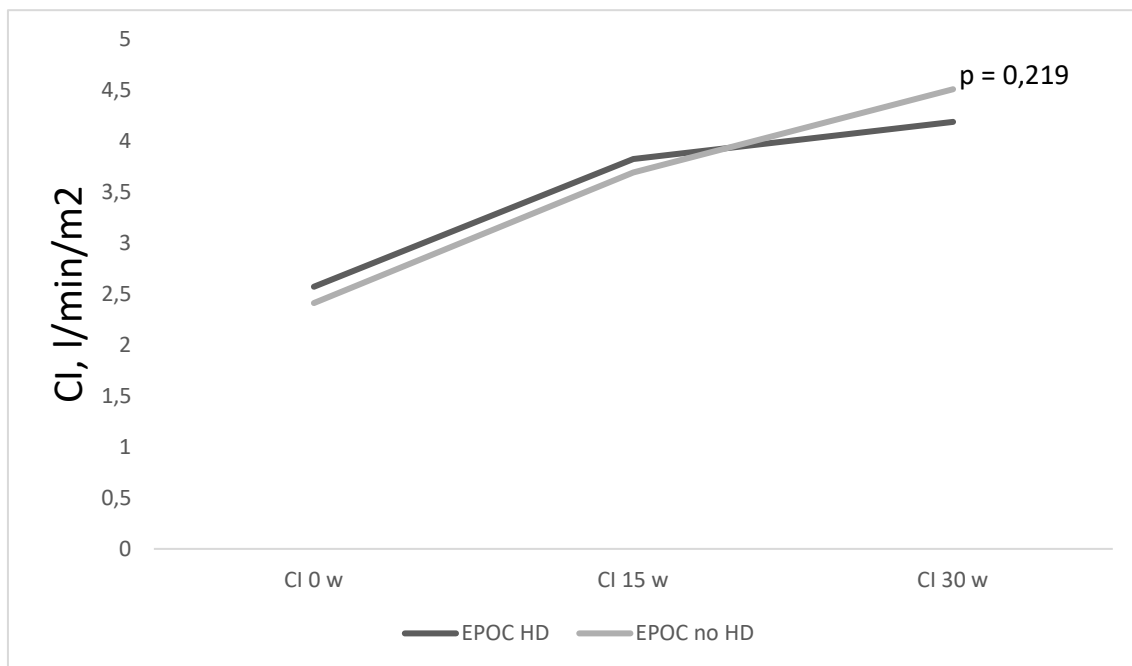


Figura 74. Representación gráfica de la pendiente de incremento del índice cardiaco durante el ejercicio. Comparación entre los pacientes EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

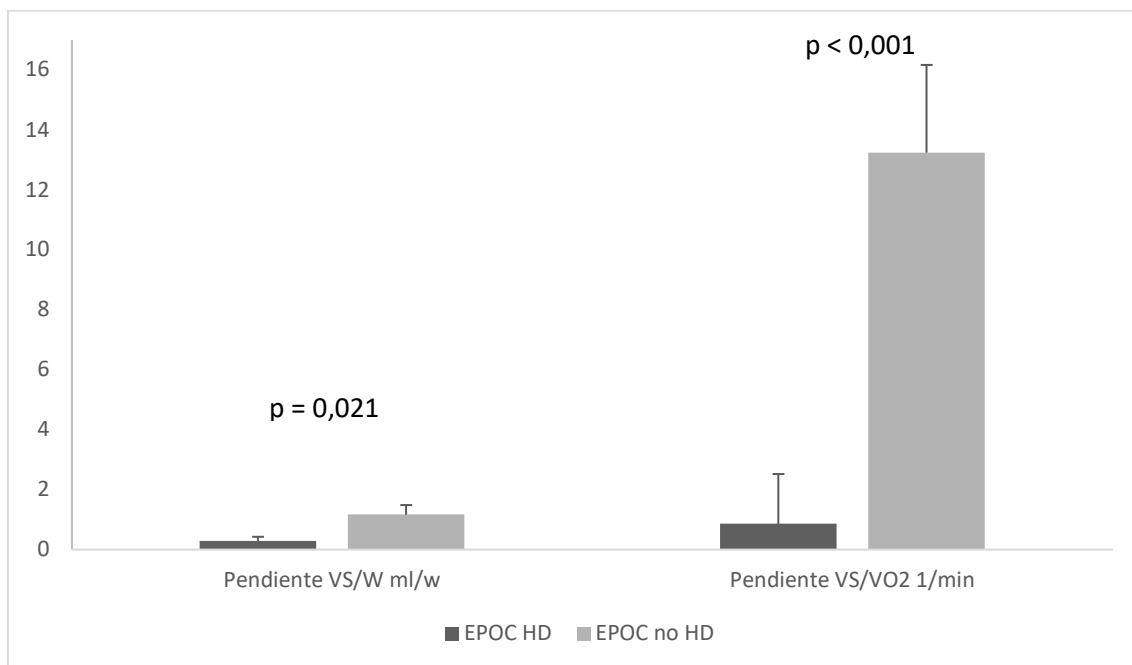


Figura 75. Comparación del incremento del volumen sistólico del ventrículo izquierdo durante el ejercicio de pacientes con EPOC en función del desarrollo de hiperinsuflación dinámica

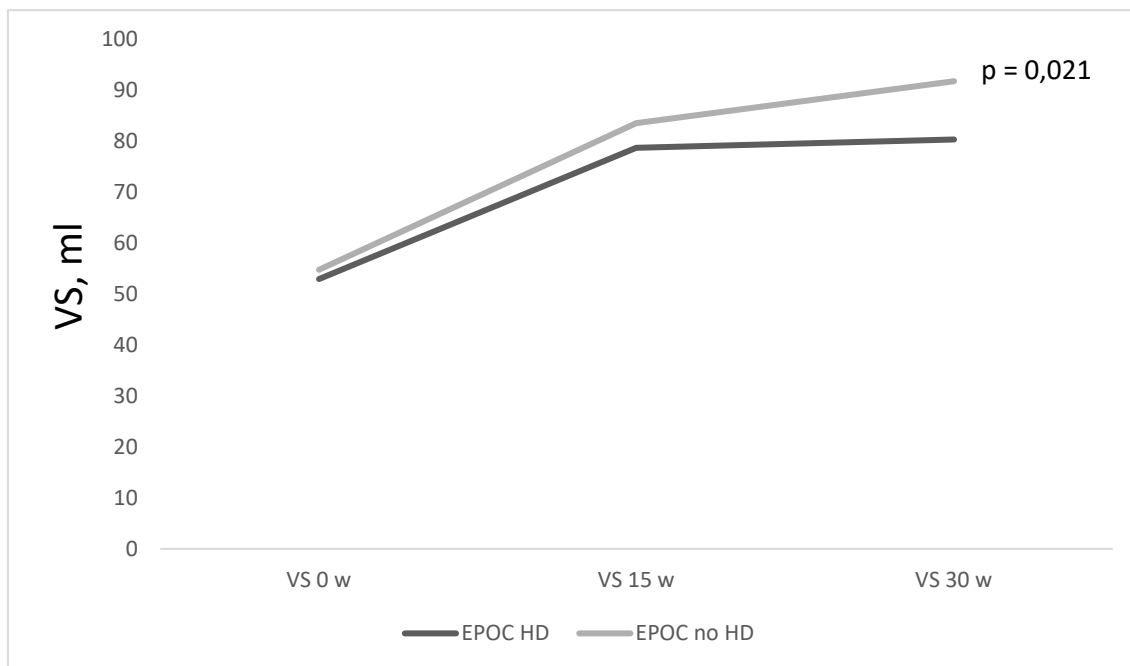


Figura 76. Representación gráfica de la pendiente de incremento del volumen sistólico del ventrículo izquierdo durante el ejercicio. Comparación entre los pacientes EPOC con y sin hiperinsuflación dinámica

En el análisis de correlación se objetivó que el aumento del volumen pulmonar tele-expiratorio mantenía moderadas relaciones inversamente proporcionales con la magnitud de la respuesta cardiovascular al ejercicio (**tabla 42**), tanto cuando se consideraba el gasto cardíaco (**figuras 77 y 78**), el índice cardíaco (**figuras 79 y 80**) o el volumen sistólico (**figuras 81 y 82-A**), expresados en función de la potencia del trabajo realizado o del consumo de oxígeno.

Tabla 42. Correlación entre el cambio del volumen pulmonar tele-espiratorio y la respuesta sistólica del ventrículo izquierdo al ejercicio

	r	P
$\Delta\text{CO}/\Delta\text{W}$, l/min/kg	- 0,430	0,003
$\Delta\text{CO}/\Delta\text{VO}_2$, l/ml	- 0,404	0,005
$\Delta\text{CI}/\Delta\text{W}$, l/min/m ² /w	- 0,398	0,006
$\Delta\text{CI}/\Delta\text{VO}_2$, l/min/m ² /ml	-0, 403	0,005
$\Delta\text{VS}/\Delta\text{W}$, ml/w	- 0,454	0,002
$\Delta\text{VS}/\Delta\text{VO}_2$	- 0,426	0,003

VI: ventrículo izquierdo; EELV: volumen pulmonar teleespiratorio; $\Delta\text{CO}/\Delta\text{W}$: pendiente de la relación entre el gasto cardiaco y la carga de trabajo; $\Delta\text{CO}/\Delta\text{VO}_2$: pendiente de la relación entre gasto cardiaco y consumo de oxígeno; $\Delta\text{CI}/\Delta\text{W}$: pendiente de la relación entre el índice cardiaco y la carga de trabajo; $\Delta\text{CI}/\Delta\text{VO}_2$: pendiente de la relación entre el índice cardiaco y el consumo de oxígeno; $\Delta\text{VS}/\Delta\text{W}$: pendiente de la relación entre el volumen sistólico y la carga de trabajo; $\Delta\text{VS}/\Delta\text{VO}_2$: pendiente de la relación entre el volumen sistólico y el consumo de oxígeno; r: coeficiente de correlación

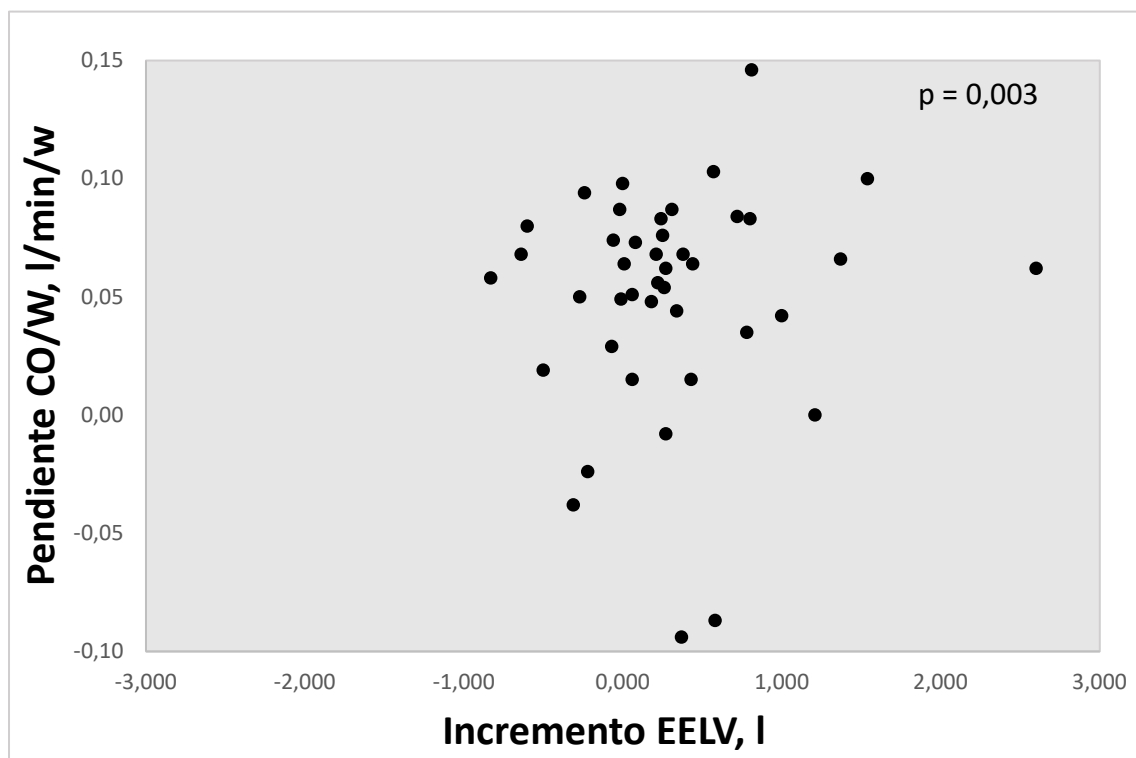


Figura 77. Relación entre la pendiente de respuesta del gasto cardiaco en relación a la potencia (CO/W) y el incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV) durante el ejercicio

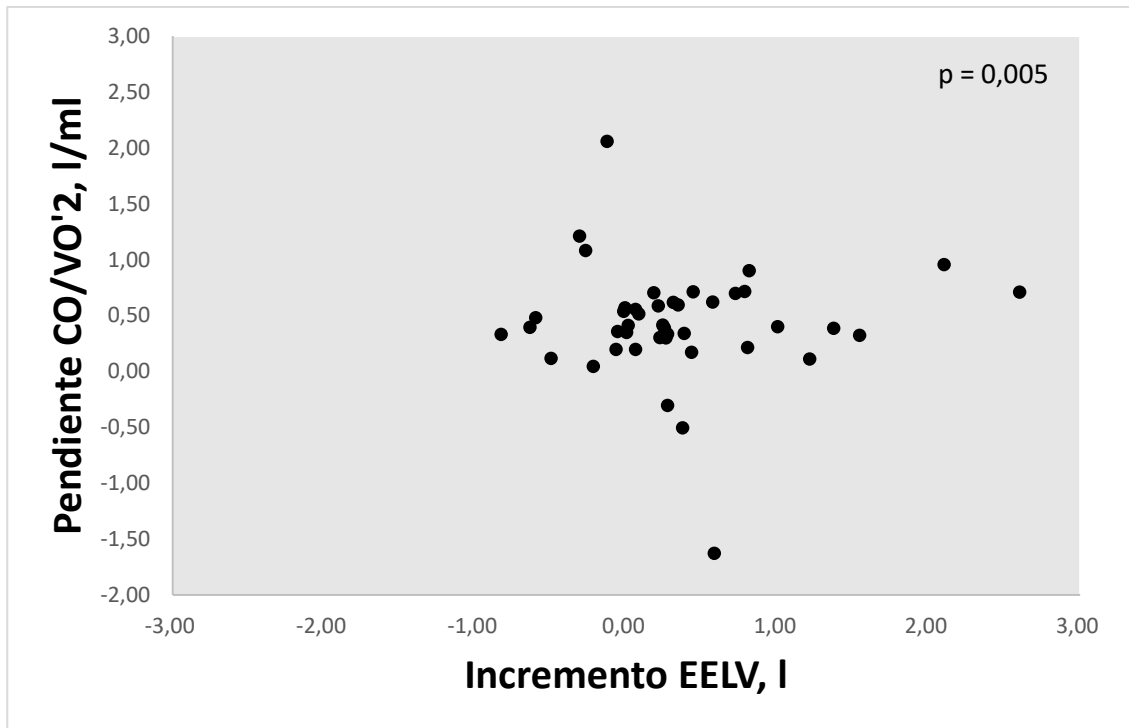


Figura 78. Relación entre la pendiente de respuesta del gasto cardiaco en relación al consumo de oxígeno ($CO/V'O_2$) y el incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV) durante el ejercicio

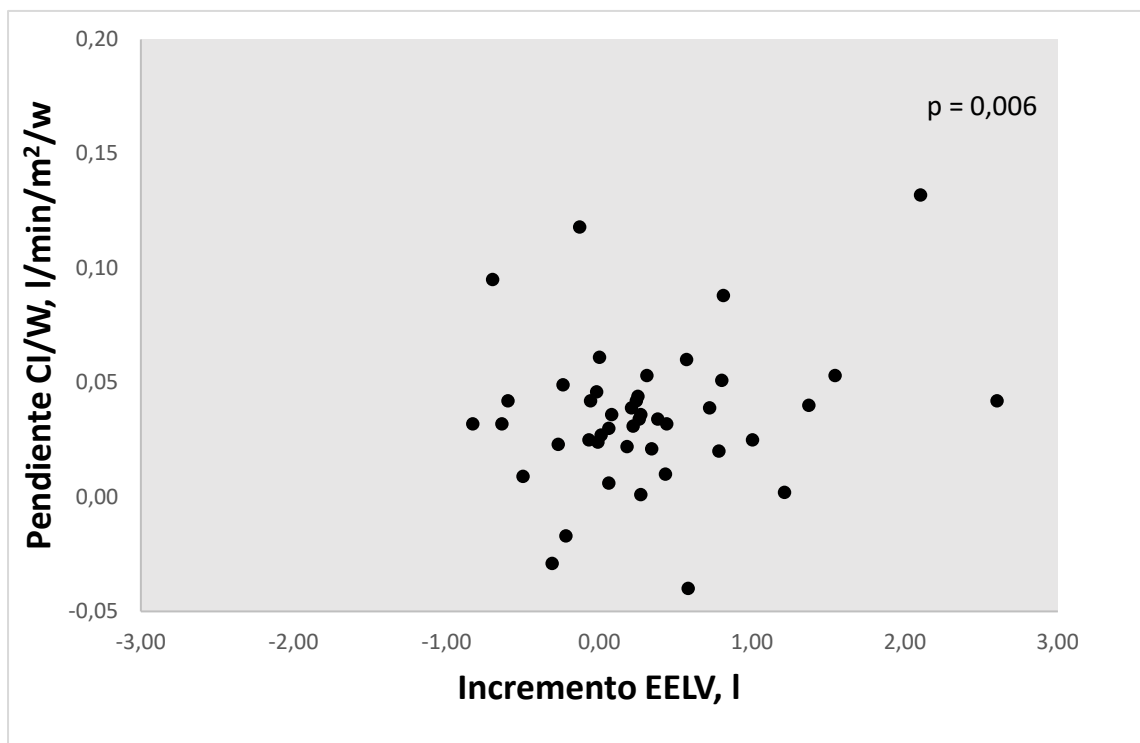


Figura 79. Correlación entre la pendiente de incremento del índice cardiaco por vatio de potencia y el cambio en el EELV

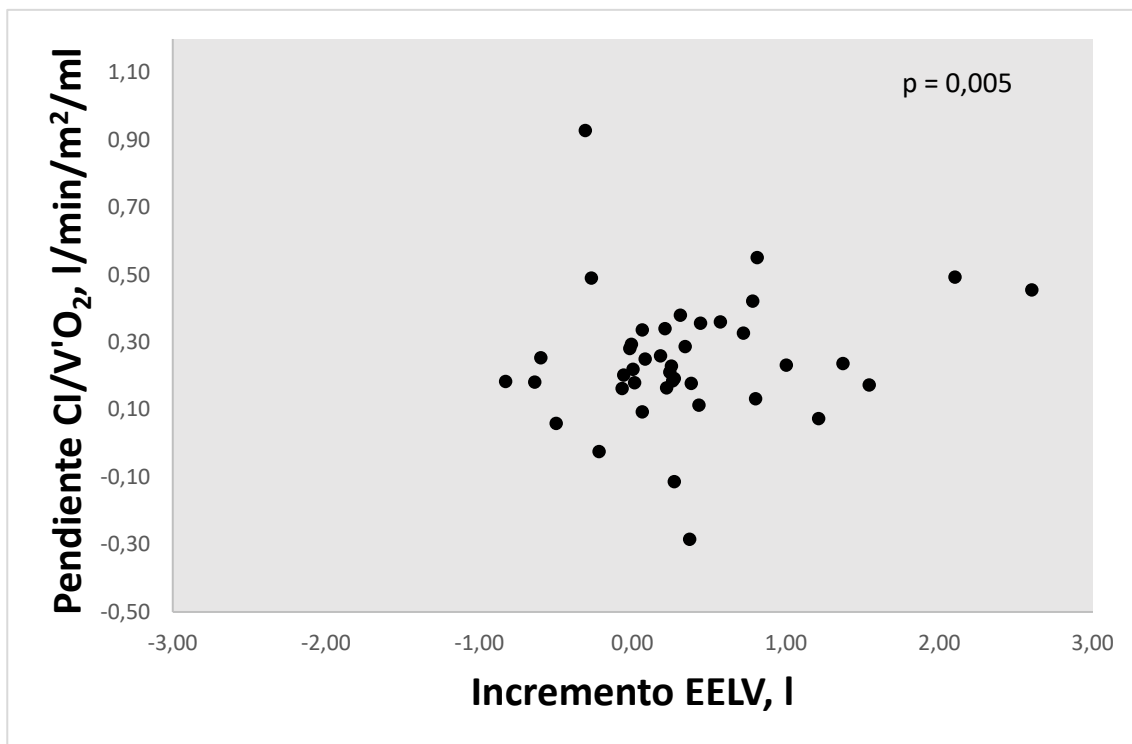


Figura 80. Correlación entre la pendiente de incremento del índice cardiaco por ml de VO_2 y el cambio en el EELV

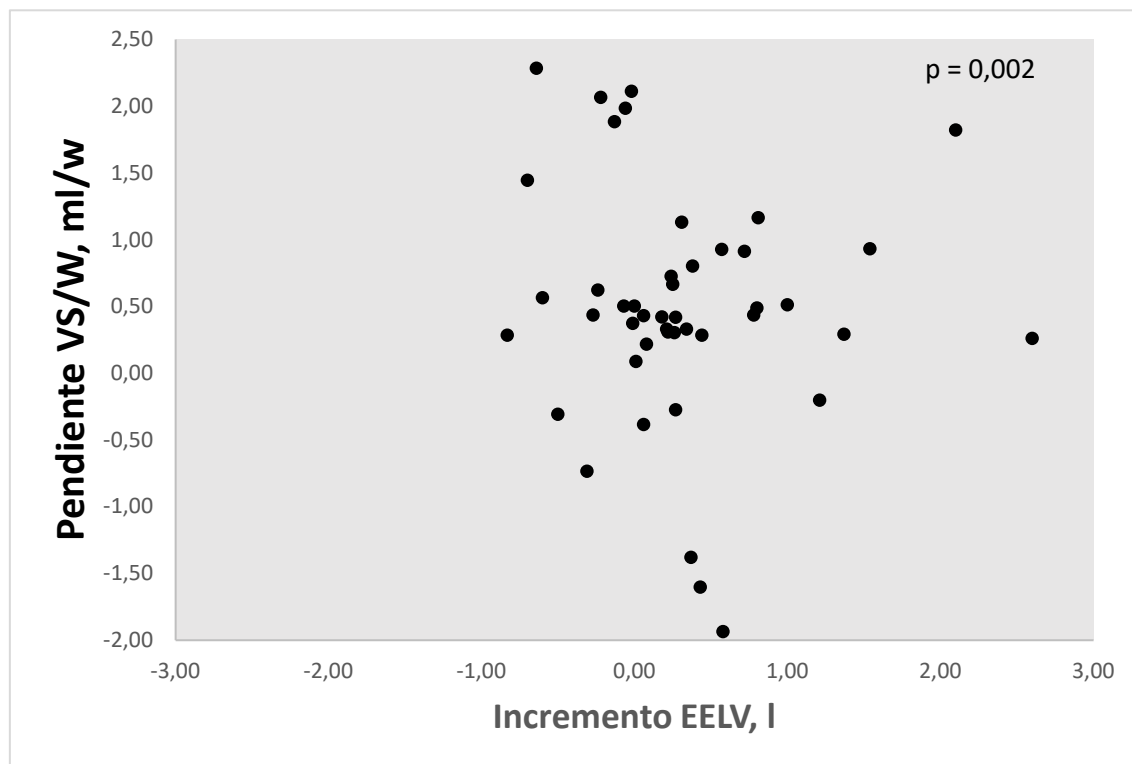


Figura 81. Correlación entre la pendiente de incremento del índice cardiaco por vatio de potencia y el cambio en el EELV

6.4 Determinantes de la respuesta sistólica del ventrículo izquierdo al ejercicio

En el conjunto de pacientes con EPOC, se exploraron los factores determinantes de la respuesta del volumen sistólico al ejercicio evaluada a través de la relación entre el incremento del volumen sistólico y el aumento del consumo de oxígeno ($\Delta VS/\Delta VO_2$). De todas las variables del trabajo, aquellas que alcanzaron una relación significativa con el $\Delta VS/\Delta VO_2$ se muestran en la **figura 82**. Además de la ya mencionada relación con el incremento del EELV ($r=-0.426$, $p=0,003$), la respuesta del volumen sistólico al ejercicio se relacionó con el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (LVEDD) ($r=0.345$, $P=0.037$), los niveles séricos de IL-1 β ($r=-0.443$, $P=0.004$), IL-8 ($r=-0.373$, $P=0.025$), hs-ctnT ($r=-0.426$, $P=0.009$) y 8-isoprostano ($r=-0.379$, $P=0.023$), así como con las concentraciones de IL-6 ($r=-0.403$, $P=0.011$) e IL-8 ($r=-0.319$, $P=0.048$) en el condensado del aire exhalado.

La **tabla 43** presenta los modelos de regresión lineal múltiple con los parámetros seleccionados como predictores independientes del $\Delta VS/\Delta VO_2$. Cuando todas las variables se analizaron conjuntamente (modelo 1), el único predictor independiente fue el incremento del EELV, reflejando la contribución primordial de la hiperinsuflación dinámica al deterioro de la respuesta cardíaca al ejercicio en pacientes con EPOC. Sin embargo, cuando este parámetro fue excluido para evaluar otros determinantes (modelo 2), los niveles séricos de IL-1 β y troponina cardíaca de alta sensibilidad fueron retenidos como predictores independientes de la respuesta del volumen sistólico al ejercicio, lo que demuestra una relevante contribución de la inflamación sistémica, así como la existencia de cierto grado de daño miocárdico.

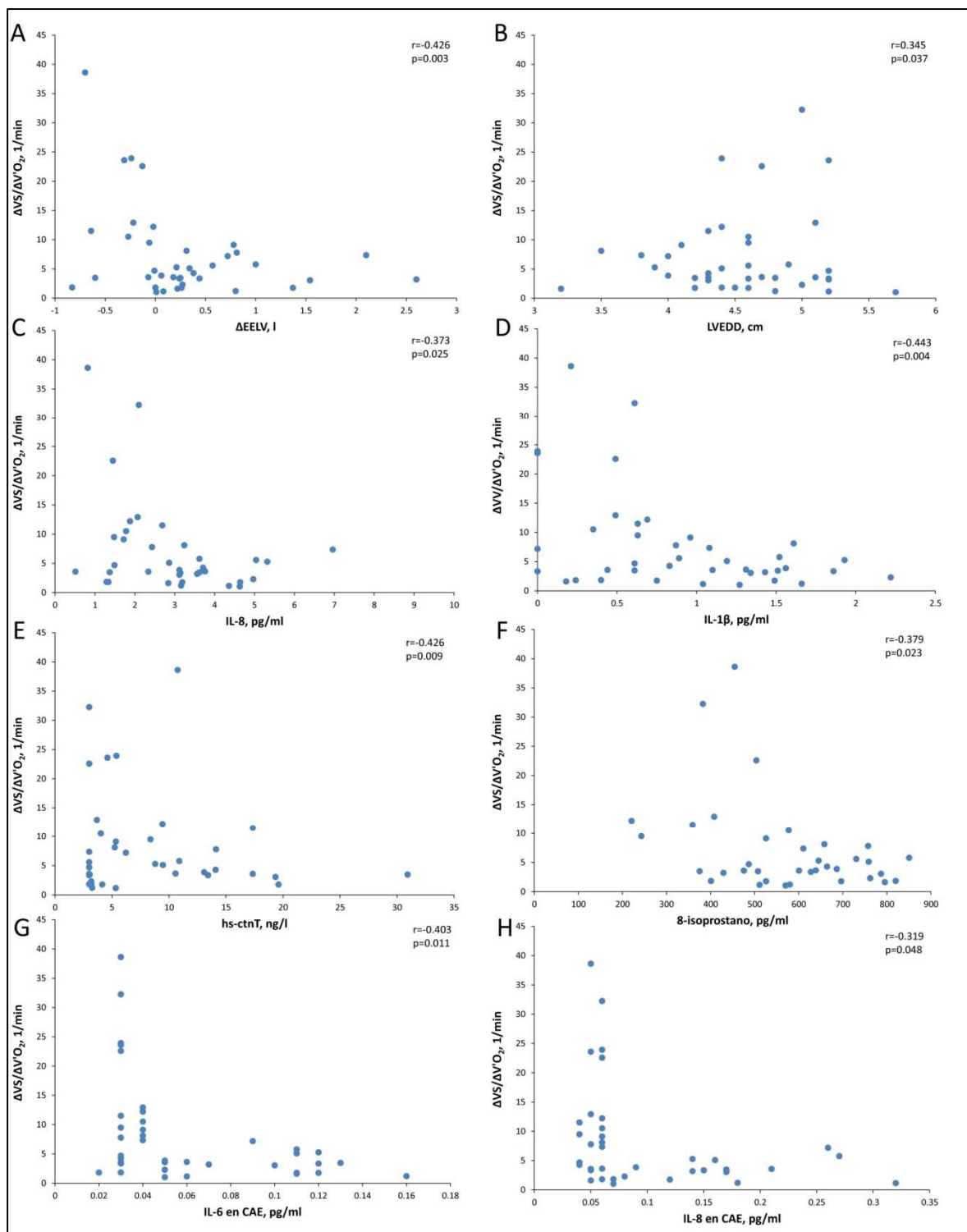


Figura 82. Factores relacionados con la respuesta del volumen sistólico al ejercicio ($\Delta VS/\Delta V'O_2$) al ejercicio en los pacientes con EPOC. A) Incremento volumen pulmonar tele-espiratorio ($\Delta EELV$); B) diámetro tele-diastólico del ventrículo izquierdo (LVEDD); C) concentraciones séricas de interleucina (IL)-8, D) IL-1 β , E) troponina T de alta sensibilidad (hs-ctnT) y F) 8-isoprostano; G) niveles en condensado del aire exhalado (CAE) de IL-6, y H) IL-8

Tabla 43. Determinantes de la respuesta del volumen sistólico del ventrículo izquierdo al ejercicio en pacientes con EPOC

		Coeficientes no estandarizados		Coeficiente estandarizado	Cambio r ²	P
		B	EE	B		
Modelo 1						
	Δ EELV, l	-5,166	1,234	-0,614	0,377	<0,001
	Constante	7,476	1,271	-	-	-
Modelo 2						
	hs-ctnT, ng/l	-0,454	0,172	-0,407	0,186	0,013
	IL-1β, pg/ml	-5,667	2,395	-0,364	0,131	0,025
	Constante	17,109	3,085	-	-	-

B: coeficiente de regresión; EE: error estándar; r^2 : coeficiente de determinación; EELV: volumen pulmonar teleespiratorio; hs-ctnT: troponina T de alta sensibilidad; IL-1β: interleucina β

V. DISCUSIÓN

1. DISCUSIÓN DEL MÉTODO

Algunos aspectos metodológicos de nuestro trabajo requieren un comentario específico.

1.1. Representatividad de la muestra

1.1.1. Criterios de inclusión/exclusión

Para la presente investigación, se han seleccionado pacientes con síntomas respiratorios que tuvieran una limitación al flujo aéreo utilizando tanto el criterio fijo ($FEV_1/FVC < 0,7$) recomendado por GOLD, como el límite inferior de la normalidad (LIN), que se corresponde con el quinto percentil de la distribución normal, con la finalidad de evitar el elevado porcentaje de sobrediagnósticos de EPOC descrito en ancianos sanos, especialmente en aquellos mayores de 70 años o de estatura elevada (209, 210). El uso del LIN para diagnosticar obstrucción es además el recomendado en la última normativa ATS/ERS para la interpretación de la espirometría (14).

Además, se requería una historia actual o pasada de tabaquismo para asegurar que los sujetos seleccionados como EPOC cumplieran la definición recomendada por GOLD (167) en la que se especifica que la limitación al flujo aéreo debe ser causada por anomalías de la vía aérea o alveolares atribuidas a una exposición significativa a gases o partículas nocivas como las contenidas en el humo de tabaco.

Otra de las fortalezas metodológicas de nuestro estudio fue la utilización de las ecuaciones GLI (*Global Lung Initiative*) (185) para el cálculo de los valores de referencia requeridos en la identificación de la limitación al flujo aéreo. Estas ecuaciones permiten establecer unos valores sin limitaciones debidas a la edad o al grupo étnico al

que pertenezca el paciente y, además, ya han demostrado adecuarse mejor a la población del sur de Europa que otras ecuaciones usadas hasta ahora (211), como las propuestas por la *European Respiratory Society* (ERS) y la tercera *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) (15, 187).

Con respecto a los criterios de exclusión, se descartó a todos los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, ya que el objetivo era encontrar enfermedad en etapas tempranas antes de que apareciese clínica, minimizándose el sesgo de selección.

También el modo de reclutamiento de los pacientes pretendía minimizar el sesgo de selección por lo que se eligió a los pacientes de forma consecutiva entre aquellos que acudieron a la consulta monográfica de EPOC y aceptaron participar en el protocolo.

Otro aspecto que merece un comentario es que nuestro trabajo se ha realizado en una situación clínica real, sin aleatorización ni cambios en el tratamiento habitual de los pacientes, que en todos los casos se adecuaba a las recomendaciones vigentes (167, 168).

1.1.2. Comparación con otros estudios clínicos y epidemiológicos

Siguiendo los criterios de selección mencionados conseguimos reclutar 58 pacientes con EPOC. La edad media de los pacientes fue de 62 años, ligeramente más jóvenes que en otros trabajos clínicos y epidemiológicos publicados como el IDENTPOC (68 años) (212), IMPAC (67 años) (213), EIME (67 años) (214), UPLIFT (65 años) (215) o SPIROMICS (66 años) (216), y más similares a los pacientes de la cohorte ECLIPSE (63

años) (217). Esta diferencia de edad podría ser explicada tanto por la procedencia de los enfermos, ya que aquellos que acuden a una consulta monográfica de EPOC suelen ser algo más jóvenes, cómo por los criterios de inclusión que indicaban que los pacientes deberían ser capaces de realizar una prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo, lo que puede resultar más complicado en personas de edad más avanzada.

En cuanto a la distribución por sexos, los estudios antes mencionados difieren ampliamente. Aunque se mantiene el predominio de varones, los más recientes, como el EPI-SCAN (218), SPIROMICS (216) y, de nuevo, la cohorte ECLIPSE (217) incluyen un porcentaje creciente de mujeres, en concordancia con nuestra muestra, que cuenta con un 33% de mujeres con EPOC.

Debido a los criterios de selección, todos los pacientes eran fumadores activos o exfumadores, con un índice de tabaquismo acumulado de al menos 10 paquetes-año. Un 43% continuaba fumando al iniciar la investigación, lo que representa un porcentaje mayor que en otras cohortes. La mayor frecuencia de fumadores activos en nuestra muestra podría estar relacionada con el mayor porcentaje de fumadores activos en la población española frente a sujetos procedentes de otros ámbitos geográficos con menor prevalencia de tabaquismo (219).

El FEV₁ post-broncodilatador medio de los pacientes EPOC era de 55 ± 13 % predicho, algo más alto que en la mayor parte de los ensayos clínicos analizados (212, 214, 220), probablemente debido a la menor edad media de los pacientes incluidos en nuestro trabajo. De hecho, este parámetro resulta similar al reportado por la cohorte COPDGene (221), que también seleccionó a pacientes más jóvenes. Como resulta obvio, estas diferencias también afectan a la distribución de la muestra según la

gravedad de la limitación al flujo aéreo, que igualmente resulta superponible a la descrita en el COPDGene, con un mayor porcentaje de sujetos con limitación moderada (67,3%) y un menor número de enfermos graves y muy graves (29,3 y 3,4%, respectivamente) (221).

En relación con el tratamiento previo a la inclusión, éste se ajustaba a las guías clínicas vigentes en el momento del reclutamiento. La mayoría de los pacientes (78 %) se administraban anticolinérgicos de larga duración (LAMA), bien en monoterapia o asociados a otros broncodilatadores. La comparación a nivel de tratamiento con otros trabajos resulta complicada debido a las diferentes recomendaciones en el momento de su realización y a la limitación de algunos de ellos en los criterios de selección. No obstante, cabe destacar que el porcentaje de pacientes tratados con corticosteroides inhalados (60%) resulta muy similar al hallado en otros estudios realizados en nuestro medio (212, 213).

Por todo lo comentado anteriormente, consideramos que la muestra de pacientes seleccionada esta tesis se podría considerar representativa de la población con EPOC en nuestro medio, excluyendo razonablemente la posibilidad de un sesgo de selección.

1.2. Análisis de la hiperinsuflación dinámica

Hemos planteado una exhaustiva caracterización de la función respiratoria de los pacientes con EPOC tanto en reposo como en ejercicio, incluyendo espirometría pre- y post-broncodilatador, pletismografía, medición de la capacidad de difusión de CO, presión inspiratoria máxima (PI_{max}), prueba de la caminata de seis minutos y una

prueba de ejercicio cardio-respiratorio en cicloergómetro con protocolo incremental y análisis *intradbreath* para determinar la hiperinsuflación dinámica.

Aunque para la valoración de la capacidad de ejercicio se puede emplear el cicloergómetro o el tapiz rodante, en el último consenso de la *American Thoracic Society* (ATS)/*American College of Chest Physicians* (ACCP) se estableció que el primero resulta más adecuado, ya que permite calcular mejor la tasa de trabajo, tiene menor cantidad de artefactos, requiere un menor grado de entrenamiento de miembros inferiores y se considera más seguro para los pacientes, además de resultar más barato y ocupar menos espacio (170). Debido a esta recomendación y a la disponibilidad de nuestro centro, las pruebas de ejercicio se efectuaron en cicloergómetro.

Existen dos grandes grupos de protocolos para las pruebas de ejercicio: los incrementales, que van aumentando la carga de forma progresiva cada cierto tiempo, y los de carga constante, que mantienen una misma intensidad de trabajo durante toda la prueba. En la actualidad, los protocolos más frecuentemente manejados en la clínica son los incrementales, aunque cada uno de ellos tiene sus ventajas e inconvenientes. Los protocolos de carga constante son utilizados principalmente para la evaluación de medidas terapéuticas (222) por su mayor sensibilidad. Aunque también pueden ser usados para detectar hiperinsuflación dinámica (223), su menor estandarización y la necesidad de una prueba incremental previa para establecer la carga del ejercicio constante limitan su utilidad.

Para el presente estudio, se ha optado por la realización de una prueba incremental máxima limitada por síntomas. Este tipo de protocolo se ha demostrado útil para determinar la capacidad de ejercicio (mediante la medición del VO_2 pico) e identificar

causas de limitación al ejercicio en los pacientes con EPOC (224, 225), además de ser el más empleado actualmente para examinar a pacientes con enfermedad cardiovascular (226, 227). Por otra parte, esta modalidad de ejercicio resultaba importante para asegurar que el paciente toleraría la medición del gasto cardiaco en ejercicio, ya que requiere la determinación a cargas crecientes.

La identificación de la hiperinsuflación dinámica constituye un aspecto crítico en nuestra investigación. Hasta el momento, se dispone de dos métodos para su evaluación: la presión espiratoria negativa y el análisis de la curva flujo-volumen a volumen corriente con maniobras de capacidad inspiratoria durante el ejercicio (*intradbreath*). El primero (NEP o *negative expiratory pressure*,) consiste en comparar las curvas flujo-volumen obtenidas después de una espiración a volumen corriente y tras la aplicación en boca de una presión negativa (-5 cm H₂O) durante la espiración (228). Aquellos sujetos en los que la aplicación de la presión negativa no desencadena un incremento del flujo durante toda o parte de la espiración se considera que tienen limitación al flujo aéreo (229). Cuando se aplica la NEP durante el ejercicio, es posible identificar la existencia de limitación al flujo durante el ejercicio y el desarrollo de hiperinsuflación dinámica (230).

Con respecto al análisis *intradbreath*, la NEP tiene la ventaja de no requerir maniobras de inspiración forzada, que no todos los pacientes con EPOC pueden lograr durante el ejercicio. Sin embargo, se trata de un procedimiento poco estandarizado, con pocos datos de su aplicación en trabajos previos, no implementado en la práctica clínica habitual y que requiere un equipamiento más costoso. Por todo ello, hemos optado por evaluar la existencia de hiperinsuflación dinámica mediante maniobras

intrabreath, en las que, mediante el registro de las curvas flujo-volumen a volumen corriente y las maniobras periódicas de capacidad inspiratoria, es posible determinar el volumen pulmonar tele-espiratorio (*end-expiration lung volume*, EELV) (56).

1.3. Evaluación morfológica del parénquima pulmonar

Desde la generalización de los equipos de TC helicoidales se han llevado a cabo protocolos para evaluar los volúmenes pulmonares y se ha demostrado una buena correlación con las pruebas de función respiratoria (231), aunque no existe un consenso claro sobre qué parámetros deben medirse para la cuantificación del enfisema (232). El análisis del volumen pulmonar en inspiración calculado de una manera semiautomática forma parte de la mayoría de los *softwares* de post-procesado, se expresa en mililitros y se correlaciona con la capacidad pulmonar total. A pesar de que las medidas de la TC y la pletismografía se practican en diferente posición (decúbito vs sedestación), existe buena correlación entre ambos en los pacientes con enfisema (233), por lo que es una variable que considerar en cualquier estudio cuantitativo.

En cuanto a la valoración de densidades o atenuación pulmonar, la densidad pulmonar media (MLD), es un parámetro estándar en la evaluación cuantitativa del pulmón y puede indicar de una manera grosera un daño morfológico. Esta variable fue descrita y validada por Müller et al. (234), mediante su comparación con muestras histológicas para establecer el umbral (inicialmente, -910 UH) por debajo del cual se podría considerar que los pixeles corresponden a un área de enfisema. Otros artículos más recientes, con equipos multidetector, encontraron una mejor correlación cuando el

umbral se establecía en -960 ó -970 UH (235). Sin embargo, el punto de corte más utilizado hoy en día es -950 UH (236, 237), buscando un equilibrio en cuanto a sensibilidad y especificidad. Basándonos en los datos mencionados, este último punto de corte es el que hemos empleado para evaluar el LAV (*Low Attenuation Volume, %*) que supone el porcentaje de *vóxels* por debajo de un umbral de atenuación definida por el usuario. Por otra parte, se determina el HAV (*High Attenuation Volume, %*) (también conocido como el índice de la fibrosis), que supone el porcentaje de *vóxels* por encima de un umbral de atenuación definido por el usuario.

Además de medir el porcentaje de parénquima pulmonar por debajo de un determinado valor de atenuación, para obtener más información se pueden determinar subrangos entre distintos valores de atenuación. Otro enfoque alternativo para la cuantificación enfisema, es el basado en histogramas de frecuencias de atenuación, determinando percentiles (por ejemplo, percentil 1 o percentil 15). En este método, se define percentil como el valor de corte, en UH, por debajo del cual se distribuye un porcentaje específico de *vóxels* (238). Algunos autores defienden que el enfoque por percentiles es más robusto en la evaluación longitudinal del enfisema, dado que es menos sensible a los cambios en los volúmenes pulmonares (239).

Madani et al. (235) encontraron que la mejor correlación histológica de la presencia de enfisema se conseguía con el primer percentil. Sin embargo, debido a los artefactos de ruido en la imagen en el primer percentil, la mayoría de los estudios han empleado como umbral del percentil 15 (237, 240). Nosotros hemos analizado los datos de percentiles desde el 15 al 90, tomándolos de 15 en 15, según la mayor evidencia encontrada en la bibliografía.

Dada la gran variabilidad de parámetros de los diferentes trabajos, para poder introducir la tomografía computarizada multidetector (TCMD) cuantitativa en la valoración rutinaria de los pacientes, sería necesario acordar y controlar estrictamente tanto los protocolos de examen, como los datos de post-procesado, los parámetros de medición, así como la interpretación de los mismos (241).

Algunos aspectos técnicos mejoran la información obtenida. Así, la adquisición de imágenes del parénquima pulmonar en inspiración y espiración proporciona una información más dinámica y consigue apreciar áreas con mayor atrapamiento aéreo. En este sentido, Zaporozhan et al. (242) demostraron que los volúmenes de enfisema medidos con TCMD en espiración reflejan mejor las alteraciones funcionales de pacientes con enfermedad grave que los obtenidos con exploraciones en inspiración. Por otra parte, el análisis volumétrico por grupos ("*clusters*"), como sucede con la determinación del índice de bullas, evalúa mejor la hiperinsuflación local y la limitación espiratoria en pacientes enfisematosos.

En definitiva, todas estas herramientas resultan prácticas para valorar el grado de afectación parenquimatosa en pacientes con EPOC. Aunque en la clínica convencional, la gravedad del enfisema y su progresión se evalúa mediante diversos procedimientos de función pulmonar, éstos son poco sensibles a los cambios enfisematosos incipientes. Por tanto, la determinación de los volúmenes pulmonares en estos pacientes mediante tomografía computarizada de tórax parece aportar información complementaria para la valoración del enfisema (243).

Además de la cuantificación del enfisema, la tomografía computarizada también puede efectuar una evaluación morfológica de la vía aérea. Es posible que esta opción

adicional resulte particularmente interesante, puesto que los pacientes EPOC en los que predomina la afectación de las vías respiratorias muestran síntomas diferentes a aquellos con fenotipo enfisematoso o aquellos con mayor tendencia a presentar exacerbaciones, que requieren además tratamientos diferentes. Algunos *softwares* generan una reconstrucción de las vías respiratorias de una manera semiautomática proporcionando un conjunto de datos volumétricos y permitiendo la cuantificación del diámetro luminal y del grosor de pared desde la tráquea hasta los bronquios segmentarios de quinta o sexta generación. Además, estos programas aportan índices de las dimensiones de las vías respiratorias que incluyen la totalidad del árbol bronquial, el área correspondiente a la luz bronquial, el grosor de la pared y qué porcentaje del área total corresponde a la pared bronquial. Uno de los primeros artículos publicados demostró que el porcentaje correspondiente al área de la pared bronquial se correlacionaba con los volúmenes pulmonares dinámicos (FEV_1 y FVC), así como con el grado de atrapamiento aéreo (cociente RV/TLC), pero no con la capacidad de difusión pulmonar (244). Desde entonces, diferentes investigaciones han demostrado que la medida de la pared de las vías respiratorias se correlaciona con hallazgos histológicos (245), con la frecuencia de exacerbaciones (246), con la disnea (247) y con una mejor respuesta a broncodilatadores (248).

La adquisición de las imágenes en nuestros pacientes permitirá la evaluación complementaria del calibre de sus vías aéreas, que será analizado próximamente como continuación del presente proyecto de investigación. No obstante, los recursos disponibles en el momento del desempeño del trabajo de campo han limitado los análisis morfológicos realizados a la evaluación de densidades del parénquima pulmonar en inspiración y espiración.

1.4. Selección del panel de biomarcadores

Un marcador es una medida que está asociada y que se cree relacionada fisiopatológicamente con un resultado clínico relevante, entendido éste como una consecuencia de la enfermedad experimentada por el paciente (249). Los biomarcadores son un tipo especial de marcadores definidos como moléculas o materiales que reflejan el proceso de la enfermedad. En la EPOC se han medido múltiples biomarcadores relacionados con la fisiopatología de la enfermedad y el proceso de inflamación y destrucción del tejido pulmonar, que muestran un comportamiento diferencial en las vías aéreas y a nivel sistémico (64). Por dicho motivo, y teniendo en cuenta la necesidad de seleccionar un número limitado de biomarcadores, se ha optado por la determinación de indicadores de inflamación, estrés oxidativo, daño/reparación tisular y de afectación cardíaca a nivel sistémico, mientras que en paralelo se evaluaron biomarcadores de inflamación de las vías aéreas.

1.4.1. Biomarcadores en suero

El tejido más ampliamente usado para la obtención de biomarcadores en la práctica clínica es la sangre debido a sus ventajas fundamentales como la facilidad de acceso y la estandarización de las mediciones. Sin embargo, también muestra algunos problemas, como el gran número de proteínas de diferentes tamaños en la sangre y la incapacidad de demostrar el tejido de procedencia de éstas. Aun así, y teniendo en cuenta que el proyecto pretende evaluar un efecto sistémico de la EPOC, como es la

influencia de la hiperinsuflación dinámica sobre la función cardiovascular, se consideró al suero como el tipo de muestra más adecuada.

En el panel de biomarcadores seleccionados incluimos marcadores de inflamación sistémica y de estrés oxidativo, además de otras moléculas relacionadas con el daño cardíaco.

A continuación, se describen brevemente las consideraciones que llevaron a seleccionar los biomarcadores evaluados a nivel sistémico.

- Biomarcadores de inflamación sistémica. La IL-6, IL-8, TNF- α y hsPCR son los marcadores de inflamación sistémica más ampliamente conocidos (250) siendo capaces de distinguir los pacientes con EPOC de los controles sanos con una aceptable sensibilidad, aunque su especificidad resulta más escasa y su variabilidad muy alta (251). Además, la hsPCR se relaciona de forma independiente con la mortalidad en los pacientes con EPOC (252). La IL-17 es una citoquina generada por los linfocitos T cuya acción puede movilizar a los neutrófilos y promover su infiltración en la vía aérea a través de la inducción de la liberación de IL-8 o de la proteína inflamatoria de los macrófagos (MIP)-1 en modelos animales de inflamación de la vía aérea (253). Se han detectado niveles elevados de IL-17A en la mucosa bronquial y en el esputo de pacientes con EPOC (254).

Por otra parte, la IL-1 β es una pieza clave en la inflamación neutrofílica de la vía aérea en la EPOC. Su mecanismo de acción es dual. Por una parte, induce la producción de IL-6 e IL-8 en las células epiteliales bronquiales, que tienen un papel fundamental en el reclutamiento y la activación de los neutrófilos (255).

Por otra parte, la IL-1 β actúa como mediadora en el incremento del número de linfocitos T y células dendríticas que promueven la inflamación neutrofílica de la vía aérea a través de la liberación de IL-6 e IL-17 (256).

Por último, el receptor *toll-like* 2 soluble (sTLR-2) está adquiriendo una creciente relevancia en los últimos años. Los receptores *toll-like* son estructuras altamente conservadas que reconocen estructuras microbianas llamadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), por sí solos o en combinación con correceptores. Dada su importancia en la regulación de las respuestas inmunes innata y adaptativa, los TLR juegan un papel fundamental en la patogénesis de algunas enfermedades inflamatorias y su regulación estrecha es crucial para prevenir la hiperinflamación. Se ha descrito que la interacción entre las sustancias oxidantes y el TLR-2 provoca una señal que activa la respuesta inflamatoria (257). La liberación de los dominios extracelulares como receptores para citoquinas representa uno de los principales mecanismos de regulación negativa de la señal TLR (258). Se ha demostrado que los pacientes con EPOC poseen niveles elevados de sTLR-2 en comparación con fumadores sanos (259), por lo que este marcador podría estar relacionado con la patogénesis de la enfermedad.

- Biomarcadores de estrés oxidativo. El estrés oxidativo inducido inicialmente por la exposición al humo del tabaco desempeña un papel crucial en las etapas iniciales de la patogenia de la EPOC y también contribuye a su progresión. El daño generado depende del equilibrio entre los agentes oxidantes, derivados fundamentalmente de especies reactivas de oxígeno (ROS), y agentes antioxidantes como puede ser la glutatión peroxidasa, la superóxido dismutasa

y la catalasa (260). Debido a la dificultad para medir los ROS se han usado numerosos marcadores de estrés oxidativo como la nitrotirosina y los productos de la peroxidación lipídica como el 8-isoprostano, el 4-hidroxi-2-nonenal y el malondialdehído (MDA), en nuestro estudio optamos por medir los niveles séricos de 8-isoprostano, una sustancia derivada del ácido araquidónico que constituye el indicador de peroxidación lipídica más frecuentemente empleado. Por otra parte, dentro de los agentes antioxidantes, se determinaron los niveles de glutatión y glutatión peroxidasa, antioxidantes que se ha demostrado que están disminuidos en los pacientes con EPOC y exacerbaciones frecuentes frente a aquellos que no exacerban (261).

- Biomarcadores de daño/reparación tisular. El propéptido N-terminal del procolágeno III (PIIINP) es un marcador de remodelado cardíaco y se ha comprobado su asociación tanto con la insuficiencia cardíaca (262) como con el infarto agudo de miocardio (263). La elevación de los niveles de PIIINP se correlaciona con el índice de masa del ventrículo izquierdo y es un factor predictor independiente de reingreso por eventos cardiovasculares, indicando un deterioro reciente del remodelado cardíaco y mal pronóstico (264). Por otra parte, las galectinas son un grupo de proteínas globulares hidrosolubles no glicosiladas que pueden interactuar con los carbohidratos. Son sintetizadas en el citoplasma y tienen funciones intra y extracelulares, pudiendo ser secretadas a través de la membrana celular al compartimento extracelular y estando presentes en el plasma. Se han descrito 15 tipos en humanos. La expresión de la galectina 3 puede ser inducida bajo condiciones de daño o estrés tisular. Su sobreexpresión y secreción está asociada a varias enfermedades y ha sido

extensamente investigada en la fibrosis de diferentes órganos, insuficiencia cardiaca, aterosclerosis y diabetes mellitus (265).

- El péptido natriurético cerebral (BNP) es una molécula secretada por los miocitos cardiacos juntamente con la prohormona N-terminal proBNP (NT-proBNP) cuando son sometidos a un estiramiento. Su secreción se incrementa en la insuficiencia cardiaca debido al estiramiento de las paredes, la activación neurohormonal y la hipoxia. El BNP actúa en diferentes tejidos causando vasodilatación, aumento de la diuresis y disminución de la actividad del sistema renina-angiotensina (266).

Las troponinas I y T son marcadores de daño miocárdico y de necrosis de los miocitos principalmente, con los nuevos tests se ha aumentado la sensibilidad para su detección. Se han encontrado niveles bajos de troponina en otras patologías cardiovasculares. También se pueden detectar niveles bajos de estas moléculas en pacientes con shock, tromboembolismo pulmonar, hipertensión pulmonar o incluso en pacientes EPOC, aunque su valor más allá del diagnóstico de la cardiopatía isquémica no está establecido (267).

La homocisteína es un producto normal de la síntesis de los aminoácidos metionina y cisteína. La hiperhomocisteinemia ($> 16 \mu\text{mol/L}$) es un conocido factor de riesgo cardiovascular. Su elevación en sangre puede ser debida a causas genéticas o más frecuentemente a factores adquiridos como la diabetes y otras enfermedades crónicas, el tabaco, algunas deficiencias nutricionales o el envejecimiento (268).

1.4.2. Biomarcadores en condensado del aire exhalado

Una de las desventajas de los biomarcadores en plasma es no poder asegurar el origen pulmonar de los mismos, por lo que podría ser más eficaz la determinación de biomarcadores en muestras procedentes del pulmón. Para ello, se han usado diferentes tipos de muestras como las procedentes de biopsias bronquiales, lavado broncoalveolar, esputo, gases exhalados y, más recientemente, del condensado del aire exhalado (CAE).

La principal ventaja de la biopsia bronquial es su procedencia del propio tejido pulmonar, manteniendo las relaciones espaciales de los componentes estructurales, lo que puede ser importante para identificar cambios funcionales. Sus principales desventajas radican en el carácter cruento de su obtención, lo que limita su aceptación por los pacientes, y en la escasa representatividad de algunas muestras de pequeño tamaño (269). El lavado broncoalveolar tiene la ventaja, a diferencia de la biopsia bronquial, de ser una muestra procedente de la vía aérea distal. Aunque su obtención resulta segura en pacientes con EPOC, sigue siendo invasiva y, en algunos casos, provoca más incomodidad que la propia biopsia (dolor torácico, fiebre), lo que unido a la escasa recuperación de líquido en los pacientes con más enfisema y la ausencia de un marcador universal de su dilución (64, 270) nos ha llevado a no considerarlo en este proyecto. También se descartó el esputo inducido por algunas limitaciones de la técnica, la escasa evidencia disponible y la menor de experiencia de nuestro grupo en este procedimiento.

Como consecuencia de las consideraciones anteriores, finalmente se optó por la determinación de biomarcadores de las vías aéreas en el CAE, una muestra que es

posible obtener mediante un procedimiento sencillo, completamente no invasivo y fácil de repetir. Aun así, también plantea algunas limitaciones derivadas de su variabilidad, la todavía escasa estandarización de la técnica y la baja concentración de las sustancias detectadas. Para intentar paliar estas deficiencias, nos ceñimos a las recomendaciones formuladas en el consenso ATS/ERS y al manual de procedimientos de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (271, 272).

Según lo aconsejado en estas normativas no liofilizamos las muestras para su posterior reconstrucción y normalizamos la dilución con respecto a las cifras de urea en plasma. Para paliar las bajas concentraciones de los biomarcadores en el CAE utilizamos reactivos de EIA específicos para CAE, que logran una mayor sensibilidad y poseen un menor umbral de detección.

Para escoger los biomarcadores a medir en el CAE, seleccionamos aquellos que fueran detectables y que tuvieran evidencia previa en la bibliografía de su existencia y posible papel en la fisiopatología del EPOC. Además, descartamos el uso de biomarcadores de estrés oxidativo, puesto que en un artículo previo de nuestro grupo ya se demostró que la hiperinsuflación dinámica se asocia con mayores concentraciones de 8-isoprostano en CAE (273) Teniendo en cuenta estas consideraciones, se seleccionaron los siguientes biomarcadores:

- IL-1 β , puesto que junto con la IL-12 es la única interleucina que ha demostrado discriminar entre pacientes con EPOC y voluntarios sanos en el CAE (274).
- La IL-6 es producida en el pulmón por los fibroblastos, macrófagos alveolares y células epiteliales bronquiales y de los grandes vasos y sus niveles se encuentran elevados en procesos inflamatorios crónicos pulmonares como la

EPOC (275). Se ha descrito que el aumento de los niveles de IL-6 puede estar asociado con la progresión de la enfermedad (276).

- IL-8. Son pocos los trabajos que hayan analizado los niveles de IL-8 en CAE (274, 277), y en uno de ellos sólo pudo detectarse en pacientes con exacerbación aguda (274). A pesar de ello, nos pareció interesante incluirla en el panel de biomarcadores debido su papel en la patogénesis de la enfermedad como uno de los factores quimiotácticos para neutrófilos más potentes (39).
- El TNF- α es otro importante marcador de inflamación, que muestra niveles en CAE más elevados en fumadores sanos (278) y en pacientes con EPOC (279).

1.5. Evaluación de la respuesta sistólica durante ejercicio

El gasto cardiaco es uno de los factores determinantes de la capacidad de ejercicio. Su medición durante el ejercicio resulta importante no sólo para la investigación sino también en la clínica, ya que aporta datos de gran relevancia para evaluar las respuestas a un determinado régimen de entrenamiento o para el diagnóstico de pacientes con capacidad de ejercicio anormalmente reducida. También es importante su evaluación durante el ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca, ya que un número relevante de éstos se correlacionan con un buen pronóstico a pesar de un bajo VO₂pico si el gasto cardiaco durante el ejercicio se encuentra preservado (280).

Existen varios procedimientos para determinar el gasto cardiaco durante el ejercicio. La técnica considerada como patrón de referencia o *gold standard* es la medición directa a través de un catéter en la arteria pulmonar utilizando el método de Fick (281) o el método de la dilución de tinte, en el que en vez de la cantidad de oxígeno se mide

la concentración de un tinte (normalmente verde de indocianina), que se inyecta en la arteria pulmonar para determinar su concentración en una vía venosa central proximal a la aurícula derecha como la vena cava (282). También resulta fiable la medición mediante un catéter de Swan-Ganz a través del método de termodilución (283), en el que se sustituye el tinte por suero frío midiendo el cambio de temperatura de la sangre. Sin embargo, algunos autores han cuestionado este último método debido a cierta inexactitud en el ejercicio extenuante. Ambas técnicas requieren de procedimientos invasivos, son técnicamente complicadas de ejecutar durante el ejercicio y no están exentas de riesgo para el paciente, por lo que no son recomendables en la clínica diaria y su uso resulta muy limitado. Debido a esto, se han desarrollado diversos métodos no invasivos, que permiten una estimación indirecta del gasto cardiaco. La aproximación más sencilla es la estimación subrogada a partir del pulso de oxígeno, mediante la fórmula de Fick y asumiendo que el contenido arterial de oxígeno es relativamente constante durante el ejercicio y que el producto del gasto cardiaco y el contenido de oxígeno de la sangre venosa mixta son también constantes (284), circunstancias que no siempre suceden.

Para la evaluación del gasto cardiaco durante el ejercicio también se han empleado otros métodos indirectos no invasivos. De ellos, los de mayor uso son los métodos basados en la reinhalación de gases inertes. Esta técnica se basa en el empleo de un gas inerte soluble que no se une a la hemoglobina, por lo que su desaparición con la reinhalación se debe únicamente al flujo de perfusión, y un gas insoluble que permite evaluar si se ha producido una reducción en el volumen de reinhalación. Los gases más usados han sido el óxido nitroso (N_2O) (208) y el acetileno (C_2H_2) (285). Aunque el acetileno ha demostrado una buena concordancia con los métodos invasivos, su

principal problema radica en su relativa dependencia de la distribución de la ventilación.

También se han empleado técnicas de medición indirecta basadas en la utilización del CO₂, ya sea por respiración única o por reinhalación. De hecho, la reinhalación de CO₂ es un método fiable y relativamente sencillo para la determinación del gasto cardiaco en ejercicio submáximo. Probablemente, ha sido el procedimiento más empleado hasta la fecha, y se basa en la fórmula de Fick:

$$Q = \frac{VCO_2}{C_v - aCO_2}$$

Puesto que la generación de CO₂ (VCO) se obtiene mediante la ergometría y la concentración arterial de CO₂ a través de una gasometría arterial, únicamente se necesita conocer el contenido de CO₂ en sangre venosa mixta. Se dispone de dos métodos para su cálculo que fueron propuestos por Collier CR (286) y Defares JG (287). Sin embargo, el problema de su uso radica en que se basa en una serie de asunciones que pueden resultar erróneas, ya que variaciones individuales no controladas en el pH, la saturación de oxígeno o la temperatura corporal pueden producir una sobreestimación del gasto cardiaco con respecto a la reinhalación de acetileno (288).

Más recientemente, se han introducido otras técnicas como la ecocardiografía *Doppler* para medir el volumen sistólico (289), aunque su aplicación en ejercicio es limitada por la dificultad de obtener imágenes durante el mismo, además de originar una infraestimación del gasto cardiaco que puede ser hasta del 15% cuando se compara con los métodos directos (290). Por otra parte, tiene un elevado coste, requiere

personal bien entrenado y su eficacia es limitada en pacientes con enfisema, que suelen tener una mala ventana acústica.

Otra técnica relativamente novedosa es la cardiografía de impedancia, que consiste en hacer pasar una pequeña corriente alterna (4mA, 100 kHz) a través del pecho mediante la colocación de dos bandas de electrodos en el cuello y en la parte baja del tórax. El cambio de volumen de la aorta durante la sístole provoca cambios en la impedancia basal que serán proporcionales al volumen sistólico y que posibilita su cálculo mediante diversas fórmulas (291). Sin embargo, su uso todavía resulta muy limitado y requiere equipos de elevado coste.

Para esta tesis, decidimos realizar la medición del gasto cardiaco mediante el método de reinhalación de gases inertes a través de un dispositivo Innocor® (Innovision, Odense, Denmark) basado en la reinhalación de N₂O. Los pacientes respiraban una mezcla de gases compuesta por un 5% de N₂O altamente soluble en sangre, un 1% de SF₆ insoluble y un 94% de O₂, junto con aire ambiente en una bolsa de reinhalación y se registraban tres mediciones, en reposo y en los minutos 3 y 5 del ejercicio (0, 15 y 45 W, respectivamente), cuantificando la concentración de los gases a través de un analizador fotoacústico. Este dispositivo ha sido validado para medidas en reposo, tanto en pacientes con enfermedad cardiaca (205, 280, 292, 293) como en enfermedad respiratoria (294). Además, se ha utilizado para evaluar la respuesta cardiaca durante el ejercicio en diferentes artículos previamente (295, 296).

Por último, se decidió ajustar las determinaciones del gasto cardiaco, índice cardiaco y volumen sistólico por los watios de trabajo alcanzados (W) y por el consumo de oxígeno (VO₂) para valorar más adecuadamente la capacidad de ejercicio a la que se

obtienen, aunque la corrección por el VO_2 podría sobreestimar la respuesta cardíaca en pacientes con EPOC grave e hiperinsuflación ya que la propia limitación respiratoria puede contribuir a reducir su consumo de oxígeno.

2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

A continuación, comentamos algunos de los resultados más destacados de nuestro proyecto.

2.1. Inflamación y estrés oxidativo en los pacientes con EPOC

Como era esperable los pacientes con EPOC de nuestro trabajo mostraban unas características similares a los sujetos del grupo control tanto en la distribución por sexos, por edad o en las diferentes variables antropométricas medidas (altura, peso, BMI o FFMI). De la misma forma, presentaban diferencias en cuanto al hábito tabáquico ya que éste formaba parte de los criterios de inclusión en el grupo EPOC y de los de exclusión en el grupo control.

El grupo EPOC se caracterizaba por una disminución de la práctica totalidad de los parámetros de función pulmonar medidos, exceptuando la TLC (en valor absoluto), la PI_{max} , y la fracción espirada de NO. En cuanto a la morfología pulmonar, se encontraron diferencias entre los grupos en prácticamente todas las medidas de atenuación del parénquima en espiración, en la diferencia inspiración-espiración y en el *Bulla Index*.

La comparación de los niveles de biomarcadores determinados en suero pone de manifiesto que los pacientes con EPOC tienen una mayor concentración de IL-17, IL-1B, IL-6, MIP-1 α , TNF- α , PCR, Galectina-3, GPX y de 8-isoprostano que los sujetos control. Esta mayor inflamación sistémica ha sido ampliamente descrita en la bibliografía, y concuerda con nuestros resultados. Por ejemplo, en el EPISCAN (estudio poblacional de prevalencia de la EPOC en España) se objetivaron mayores niveles de PCR, TNF- α ,

IL-8 y nitritos/nitratos en los pacientes con EPOC respecto a aquellos sujetos que no la padecían (250).

Con respecto a otros trabajos en los que se ha analizado la inflamación en los pacientes con EPOC, en nuestra investigación, además de la elevación clásica de marcadores inflamatorios (IL-6, IL-8, TNF- α o PCR) descrita en múltiples ocasiones, encontramos una serie de señales que hemos considerado novedosas y queremos reseñar.

Los pacientes con EPOC tienen mayores niveles séricos de IL-1 β que los sujetos control. Esta citoquina se ha relacionado con numerosas enfermedades que van desde diversos procesos infecciosos a la enfermedad de Alzheimer. Tiene un papel regulador importante en la homeostasis del hueso, provocando un aumento del remodelado y la pérdida de este. Así mismo, algunos polimorfismos se han implicado en la génesis de diversos tumores (297) y también son conocidos sus efectos sobre las células endoteliales, pudiendo inducir vasculitis y trombosis (298). Además, su bloqueo parece disminuir la insuficiencia cardíaca asociada al remodelado tras un infarto agudo de miocardio (299).

Otro hallazgo interesante en los pacientes con EPOC fue el incremento en los niveles séricos de IL-17, cuyo papel en la patogenia de la enfermedad no está bien establecido, pero se cree que contribuye a la inflamación neutrofílica pulmonar (300). Previamente, se habían observado niveles elevados de esta citoquina en muestras procedentes de tejido pulmonar y esputo de los pacientes con EPOC estable (254), pero en nosotros demostramos que su producción sobrepasa el compartimento pulmonar y es posible su medición a la circulación sistémica.

La galectina-3 es una molécula que se encuentra relacionada con los procesos de proliferación de las células epiteliales, además parece tener un papel importante como mediador inflamatorio. Se sabe que desencadena la liberación de superóxido y elastasas por neutrófilos y macrófagos, aumenta el número y la capacidad fagocítica de los macrófagos y estimula la actividad de las células NK y la producción de IL-1 (301). Se ha descrito una sobreexpresión de esta molécula en las células epiteliales de la pequeña vía aérea de los pacientes con EPOC grave, así como una disminución de otra molécula de la misma familia, la galectina-1, patrón que no se encontraba en fumadores sanos, sugiriendo que un desequilibrio entre ambas podría estar involucrado en la patogénesis de la enfermedad (302).

En nuestro trabajo no medimos la galectina-1 pero sí hallamos un aumento de la galectina-3 plasmática en los pacientes con EPOC, respecto a los controles sanos, que no había sido detectado previamente en otros estudios (303).

Otro aspecto destacable de esta tesis fue la medición de marcadores inflamatorios en el CAE. Como hemos mencionado previamente la técnica tiene algunos problemas debido a su falta de estandarización y a los bajos umbrales de detección, pero pese a ello se muestra que los pacientes con EPOC tienen una mayor concentración de TNF- α en sus vías aéreas. Estos resultados son compatibles con los publicados por Lin X, et al. (279), quienes describen un aumento de los niveles de TNF- α e IL-1 β en las vías aéreas de pacientes con EPOC, aunque nuestros datos no arrojan diferencias significativas en el nivel de IL-1 β . Tampoco encontramos diferencias en las concentraciones de otras interleucinas, como la IL-6 o la IL-8, que han sido descritas por otros autores (275, 304).

2.2. Repercusión de la EPOC sobre la función cardiaca

2.2.1. Afectación de la función diastólica del ventrículo izquierdo

A pesar de la dificultad para el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) no disminuida o disfunción diastólica, se han descrito parámetros objetivos que definen su existencia. La Sociedad Europea de Cardiología definió tres requisitos previos para poder establecer su diagnóstico, a saber: signos o síntomas de insuficiencia cardiaca; una función sistólica normal o levemente disminuida (FEVI > 50%); y evidencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Ésta última puede ser obtenida de forma invasiva mediante un cateterismo o de forma no invasiva con el *Doppler* tisular (DT). Una relación E/E' mayor de 15 sería diagnóstica mientras que si el valor se encuentra entre 8 y 15 sólo sería sugestiva y se necesitarían valorar otros parámetros ecocardiográficos para su confirmación. Entre estos parámetros se incluyen el patrón de llenado transmitral (relación E/A), el tiempo de relajación isovolumétrico (IVRT), la velocidad de propagación del flujo mitral (Vp), y la velocidad de flujo de la vena pulmonar (305).

Esta cuestión se ha evaluado recientemente en un metaanálisis de Zhyvotovska A, et al. (306), en el que se incluyeron 1.403 pacientes procedentes de 15 publicaciones. En estos pacientes, no se encontraron diferencias de la FEVI entre los pacientes con EPOC y aquellos que no tenían limitación al flujo aéreo. Sin embargo sí se objetivó un mayor tiempo de relajación isovolumétrico (IVRT) (diferencia media 20.84 [95% CI 12.21, 29.47]; $P < 0.00001$), una menor relación entre las ondas E/A (diferencia media - 0.24 [95% CI -0.34, 0.014]; $P < 0.00001$), una mayor velocidad pico de la onda A transmitral (Apv) (diferencia media 11.71 [95% CI 4.80, 18.62]; $P < 0.00001$), una mayor relación

E/e' (diferencia media 1.88 [95% CI 1.23, 2.53]; $P < 0.00001$), una menor velocidad del pico de la onda E mitral (E_{pv}) (diferencia media -8.74 [95% CI -13.63, -3.85]; $P < 0.0005$), un tiempo de deceleración elevado (diferencia media 50.24 [95% CI 15.60, 84.89]; $P < 0.004$), y un mayor diámetro telediastólico del ventrículo derecho (VTDVD) (diferencia media 8.02 [95% CI 3.45, 12.60]; $P < 0.0006$) (306).

De forma concordante con este metaanálisis, en nuestros pacientes con EPOC se identificaron diferencias en algunos indicadores de disfunción diastólica, como la relación entre la onda de llenado precoz (E) y la onda de llenado tardío (A) del ventrículo izquierdo y el cociente entre la velocidad pico de la onda E mitral y la velocidad E del anillo lateral mitral (E/E'_{lat}). Sin embargo, no detectamos diferencias en otros parámetros, como el IVRT o el tiempo de desaceleración, probablemente por lo precoz de la afección.

Con estos datos podemos decir que algunos de los pacientes con EPOC que seleccionamos mostraban una disfunción diastólica preclínica (DDP), que se define como una disfunción diastólica con función sistólica normal sin síntomas de insuficiencia cardíaca. La importancia de esta entidad reside en que se ha asociado con el desarrollo de insuficiencia cardíaca y conlleva un incremento del riesgo de mortalidad independiente de otros factores (307).

En un artículo publicado por Redfield MM, et al. (308) y colaboradores se estimaba que la prevalencia de disfunción diastólica preclínica alcanzaba a un 27,4% de la población mayor de 45 años, aumentando a un 64,1% en aquellos sujetos que además presentaban otros factores de riesgo cardiovasculares. Asimismo, según datos publicados por Lam CS, et al. (309), en los pacientes con limitación al flujo aéreo existe

un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca (*Hazard ratio* 1,21; IC 1.02–1.43, $p=0.029$), por lo que la identificación de disfunción diastólica podría resultar importante como marcador precoz.

2.2.2. Aumento de presión arterial pulmonar

Además de la disfunción diastólica, en los pacientes EPOC hallamos cifras más elevadas de presión sistólica en la arteria pulmonar que en el grupo control ($29,86 \pm 11,67$ vs $21,61 \pm 11,60$ mmHg; $p=0,021$). Aunque la ecocardiografía no se considera el procedimiento de referencia para el diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar por su bajo valor predictivo positivo con respecto al cateterismo cardiaco derecho (310) puede suponer una herramienta de gran utilidad en el diagnóstico precoz/despistaje de la enfermedad. La hipertensión pulmonar es una comorbilidad prevalente en los pacientes con EPOC, detectándose hasta en el 36% en los enfermos con limitación al flujo aéreo muy grave en espera de trasplante, y con importantes implicaciones pronósticas (149) por lo que resulta primordial su correcta identificación y tratamiento.

Clásicamente, se ha estimado que el desarrollo de hipertensión pulmonar por pacientes con EPOC u otras enfermedades respiratorias estaba relacionado con la vasoconstricción inducida por la hipoxia. Sin embargo, en estadios precoces de la enfermedad no es habitual la hipoxia, por lo que seguramente otros mecanismos patogénicos están implicados. Entre ellos se encontrarían los factores genéticos (polimorfismo BB óxido nítrico sintasa endotelial) (311), la destrucción del lecho capilar distal por la distorsión de la arquitectura pulmonar y la acción del factor de

crecimiento endotelial, o el daño endotelial secundario a la inflamación sistémica (312, 313).

Con respecto a la disfunción endotelial originada por la inflamación sistémica, algunos estudios anatomopatológicos han informado de una infiltración del endotelio de las arterias pulmonares de pacientes con EPOC por linfocitos T CD8+ (314), acompañado de un incremento de los niveles de algunos biomarcadores inflamatorios como la IL-6 (315), PCR o TNF- α (316), que también se encuentran elevados en nuestros pacientes.

2.2.3. Repercusión sobre la función sistólica del ventrículo izquierdo

En cuanto a la función sistólica del ventrículo izquierdo en reposo, no apreciamos diferencias significativas con respecto a los sujetos sanos, debido principalmente a que los criterios de selección excluían a los enfermos con evidencia de disfunción sistólica. Sin embargo, sí detectamos diferencias en la respuesta sistólica al ejercicio, de tal forma que, para una misma carga de trabajo, los pacientes con EPOC alcanzan un menor gasto cardiaco, índice cardiaco y volumen sistólico.

Otro dato a favor de una posible afección subclínica de la función sistólica de los pacientes seleccionados con EPOC sería la elevación de la fracción N terminal del péptido natriurético cerebral (pro-BNP). Los péptidos natriuréticos son marcadores muy sensibles y específicos de insuficiencia cardiaca, siendo detectados incluso en pacientes sin signos clínicos ni ecocardiográficos de fallo cardiaco (317). Sin embargo, es conveniente destacar que, pese a resultar estadísticamente significativa la diferencia con respecto a los sujetos sanos, los niveles de NT-proBNP identificados en

los pacientes con EPOC fueron discretos, encontrándose en la mayoría de los enfermos por debajo de 300 pg/ml, punto de corte empleado para descartar la insuficiencia cardiaca (318). Además, también debe recordarse que el pro-BNP también se eleva en pacientes con disfunción del ventrículo derecho e hipertensión pulmonar.

En cualquier caso, la prevalencia reportada de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, definida por una FEVI < 50%, en pacientes con EPOC estable es ampliamente variable (0-16%), dependiendo en gran parte de la coexistencia de distintos factores de riesgo cardiovascular (112).

2.3. Frecuencia de la hiperinsuflación dinámica en la EPOC

En nuestro trabajo encontramos que un 66% de los pacientes con EPOC mostraban un aumento del volumen teleespiratorio (EELV) durante el ejercicio. Además, la diferencia observada fue de una magnitud considerable, aumentando el EELV en 620 ml en los pacientes con hiperinsuflación dinámica (HD) mientras que se reducía en 800 ml en los pacientes no hiperinsuflados.

No obstante, es difícil saber la prevalencia real de la hiperinsuflación dinámica en los pacientes con EPOC. En un trabajo previo de nuestro grupo, hallamos una prevalencia del 81% en pacientes con EPOC moderada-muy grave (204). Estas cifras son coincidentes con las reportadas por O'Donnell DE, et al. (56), que también la detectaron en un 80% de pacientes Con EPOC grave y muy grave (FEV₁ medio 37%). En nuestra serie actual, la prevalencia es ligeramente menor, quizá por la inclusión de pacientes algo más leves que en los dos artículos mencionados (56, 204).

Además, la hiperinsuflación dinámica no es un fenómeno exclusivo de la EPOC pudiendo aparecer en otras enfermedades caracterizadas por la obstrucción de la vía aérea como el asma o la linfangioleiomiomatosis (LAM). En pacientes con asma grave (escalones 4 y 5 de GINA) la prevalencia llega incluso al 81% y se asocia con un peor control de síntomas, una peor calidad de vida y una menor capacidad para las actividades cotidianas, de forma independiente a la gravedad del asma (319). En una investigación con pacientes diagnosticados de LAM, se comprobó que un 55% tenía hiperinsuflación dinámica, independientemente de la gravedad de la alteración espirométrica (320).

Así pues, es importante destacar que la hiperinsuflación dinámica es un trastorno frecuente que, aunque aumenta su prevalencia en los pacientes más graves, no resulta predecible por la función pulmonar basal.

2.4. Consecuencias clínicas y funcionales de la hiperinsuflación dinámica

Nuestros pacientes con o sin hiperinsuflación dinámica no mostraban diferencias significativas en sus características antropométricas, función pulmonar ni nivel de gravedad de la EPOC. A pesar de ello, existen algunos resultados que deben ser comentados de forma un poco más profunda.

2.4.1. Diferencias anatómicas

A nivel radiológico, no se objetivaron diferencias en los valores de atenuación del parénquima pulmonar ni en las medidas tomadas en inspiración o espiración.

Únicamente, los pacientes con hiperinsuflación dinámica tienen menores valores de atenuación en los percentiles 15, 30, 60, 75 y 90, tanto en inspiración como en espiración, lo que podría reflejar un grado mayor de atrapamiento aéreo. Sin embargo, estas diferencias no tienen una repercusión funcional sobre los volúmenes pulmonares estáticos de los pacientes.

2.4.2. Influencia sobre exacerbaciones

Nuestros enfermos con EPOC e hiperinsuflación dinámica sufrían un número de agudizaciones similar a los pacientes no hiperinsuflados. La intensidad de las exacerbaciones también resultó similar entre los dos grupos, no apreciando diferencias en el número de ciclos de antibióticos o de corticosteroides sistémicos ni en los ingresos durante el año anterior.

En general, la principal dificultad para analizar las agudizaciones es la ausencia de una definición clara e inequívoca de las mismas, lo que genera problemas a la hora de medir su frecuencia de forma retrospectiva. Además, al tratarse de agudizaciones declaradas por el paciente, la ausencia de diferencias podría estar en relación con un cierto sesgo de memoria.

Se dispone de poca evidencia científica que relacione las agudizaciones de la EPOC con la hiperinsuflación dinámica. Mientras que la hiperinsuflación estática sí parece tener un impacto en las agudizaciones tanto en la frecuencia como en la gravedad (321, 322). Por otra parte, no se conoce el mecanismo por el que la hiperinsuflación aumentaría el número de agudizaciones, habiéndose especulado, incluso, que la hiperinsuflación no fuera la causa de estas, sino su consecuencia.

2.4.3. Impacto sobre la calidad de vida

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un parámetro muy importante al considerar la carga que origina una enfermedad sobre los pacientes. En nuestra investigación se midió mediante dos cuestionarios específicos y validados para pacientes con EPOC, el *COPD Assessment Questionnaire* (CAT) y el *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ).

En los pacientes con hiperinsuflación dinámica encontramos puntuaciones más altas del CAT, lo que refleja una peor CVRS. Este cuestionario fue desarrollado por Jones P, et al. (323) en 2009 con el objetivo de mejorar la comunicación médico-paciente y de evaluar los síntomas más importantes en la EPOC de una manera sencilla y fiable.

El SGRQ es un cuestionario autoadministrado (debe ser rellenado por el paciente) constituido por 50 ítems de respuesta múltiple o dicotómica (sí/no) que se dividen en tres dominios: síntomas, actividad (actividades que causan o están limitadas por disnea) e impacto (funcionamiento social y trastornos psicológicos causados por la enfermedad respiratoria). En nuestros pacientes, pudimos comprobar una diferencia significativa y además clínicamente relevante sólo en el dominio de síntomas, mientras que las diferencias numéricas en la puntuación total y en los dominios restantes no alcanzaron significación estadística. Por lo que resulta factible concluir que los pacientes hiperinsuflados presentaban una mayor carga sintomática que los restantes enfermos con EPOC.

Aunque la disnea es uno de los síntomas que más influyen en la calidad de vida de los pacientes con EPOC, nuestro protocolo no identifica diferencias en la puntuación de la escala mMRC de disnea en función de la presencia o ausencia de hiperinsuflación

dinámica. Al ser la disnea un síntoma complejo subjetivo y multidimensional su medición resulta difícil y la escala mMRC, debido a su unidimensionalidad y escaso número de ítems, podría no ser el mejor instrumento para la detección de pequeñas diferencias.

Aunque no pudimos detectar diferencias en la disnea de los pacientes, sí que observamos una reducción en los niveles de actividad física cotidiana que podrían indicar que, aunque los pacientes con hiperinsuflación dinámica no manifiesten un mayor grado de disnea, de forma inconsciente hayan reducido su actividad física cotidiana debido a su limitación funcional. En definitiva, se encontrarían en una fase incipiente de la denominada espiral de la enfermedad o teoría del círculo vicioso de disnea-inactividad (324). Estos datos concuerdan con los de un trabajo previo de nuestro grupo en pacientes con EPOC (204), así como con otros realizados en pacientes con hiperinsuflación dinámica secundaria a otras enfermedades respiratorias (320, 325).

2.5. Relación de la hiperinsuflación dinámica con la inflamación y el estrés oxidativo

2.5.1. Efecto local sobre las vías respiratorias

Alguna investigación previa ya había sugerido alteraciones en biomarcadores de estrés oxidativo de las vías aéreas en función de la respuesta al ejercicio de pacientes con EPOC (326). Nuestro grupo incluso ha descrito un incremento de los niveles de 8-isoprostano en el condensado del aire exhalado de pacientes con EPOC que desarrollan hiperinsuflación dinámica frente a los no insufladores, poniendo de

manifiesto la relación entre la hiperinsuflación dinámica y el estrés oxidativo de las vías aéreas (273).

Se han propuesto varios mecanismos para justificar dicha relación. Los desequilibrios ventilación/perfusión causados por las alteraciones estructurales de los pacientes con EPOC (reducción de la retracción elástica, pérdida de uniones alveolares e incremento de la resistencia de la vía aérea) podrían generar un cierto grado de hipoxia en algunas zonas del árbol traqueobronquial y originar un aumento de la liberación de radicales libres (327). Otra explicación posible sería la respuesta al estiramiento mecánico de las células epiteliales pulmonares sometidas a hiperinsuflación, lo que da lugar a un incremento de radicales libres y una disminución de la capacidad antioxidante, evaluada mediante la concentración de glutatión (328).

Al margen del estrés oxidativo, y hasta donde tenemos conocimiento, nuestro estudio es el primero que documenta un incremento de la respuesta inflamatoria local de las vías aéreas en relación con la hiperinsuflación dinámica, como se objetiva por el aumento de las concentraciones en el condensado del aire exhalado de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6 e IL-8). Posiblemente, esta respuesta también contribuya a la producción de ROS, amplificando el estrés oxidativo local (329).

2.5.2. Efecto sistémico

Además del aumento de la respuesta inflamatoria local, en los pacientes con EPOC e hiperinsuflación dinámica apreciamos un incremento evidente de la respuesta inflamatoria y un mayor estrés oxidativo a nivel sistémico. De hecho, los enfermos

hiperinsuflados presentaban concentraciones más altas de IL-1 β , IL-6, IL-8, Troponina T de alta sensibilidad, Glutación peroxidasa y 8-isoprostano comparados con los pacientes sin hiperinsuflación dinámica. Así mismo, las cifras de estos marcadores se correlacionaban de forma moderada-buena con el volumen pulmonar tele-espiratorio, lo que demuestra cierta relación dosis-respuesta entre hiperinsuflación dinámica y el estrés oxidativo/inflamación sistémicos.

Las causas del aumento de marcadores no son bien conocidas. Como se mencionó previamente, hay evidencia de que el estiramiento de las células del epitelio respiratorio conlleva la liberación de citoquinas a nivel local, pudiendo estas pasar a la circulación general. Por lo tanto, es plausible pensar que la elevación del EELV pudiera generar parte de la respuesta inflamatoria que encontramos a nivel sistémico por un mero efecto de extravasación entre componentes.

Otra posible fuente de inflamación sistémica podrían ser los músculos esqueléticos, puesto que es reconocida su capacidad para sintetizar numerosas citoquinas (330, 331). Se ha demostrado que la elevación de la actividad de los músculos respiratorios puede inducir una sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias que, además, contribuirían a la patogénesis de la afectación muscular que se detecta en los pacientes con EPOC (332). La afectación de los músculos periféricos es muy frecuente en los pacientes con EPOC y está asociada con una menor calidad de vida y un incremento de la mortalidad. El estrés oxidativo parece ser una de las principales causas de disfunción muscular en los pacientes con EPOC que muestran mayores niveles de peroxidación lipídica, glutación oxidada y oxidación y carbonilación de proteínas tanto en sangre como en los músculos periféricos (333). Además, la función mitocondrial está alterada en los pacientes con EPOC. Las mitocondrias del músculo esquelético con EPOC sufren

un bloqueo de la cadena de transporte de electrones y una liberación excesiva de especies reactivas de oxígeno (334).

2.6. Hiperinsuflación dinámica y función cardíaca

2.6.1. Carga arrítmica

Los pacientes con HD demostraron un número significativamente mayor de eventos supraventriculares. Hasta la fecha no se ha hallado información acerca de la relación entre las arritmias y la hiperinsuflación dinámica, por lo que su mecanismo etiopatogénico resulta desconocido. El mayor nivel de inflamación sistémica que se evidencia en los pacientes con hiperinsuflación dinámica podría jugar un papel central en su desarrollo. De hecho, un metaanálisis relaciona los niveles séricos de diversos biomarcadores de inflamación, incluyendo PCR, IL-6 y TNF- α , con una mayor frecuencia de fibrilación auricular (335). Se han sugerido varios mecanismos a través de los cuales las citoquinas podrían ejercer su acción arritmogénica, incluyendo la hiperactivación de canales de sodio con un transporte de calcio anormal e incremento en la duración de los potenciales de acción, asociado con un aumento del automatismo y vías de reentrada en el tejido miocárdico (336). Otro posible mecanismo podría ser el estrés miocárdico asociado a los cambios de volumen pulmonar ocasionados por los episodios de hiperinsuflación dinámica, aunque no se dispone de datos que confirmen o desmientan esta posibilidad.

2.6.2. Función diastólica

Numerosos parámetros ecocardiográficos indican cierto grado de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Así, los pacientes con EPOC de nuestro trabajo que con hiperinsuflación dinámica asociada mostraban diferencias significativas, tanto en el diámetro como en el volumen telediastólicos del ventrículo izquierdo. Así mismo, se objetivaron una menor velocidad de la onda e' (velocidad pico en la diástole temprana del anillo mitral septal y lateral) y de la relación E/e' , donde E representa la velocidad pico transmitral durante el llenado ventricular temprano. Una relación E/e' aumentada se correlaciona con una elevada presión diastólica del ventrículo izquierdo y es el punto de partida recomendado en la evaluación inicial de los pacientes con una fracción de eyección normal (194).

En un estudio en el que se practicó ecocardiografía a una cohorte de pacientes con EPOC, se observó que los parámetros de disfunción diastólica que estaban más relacionados con la hiperinsuflación eran el diámetro de la aurícula izquierda y la velocidad e' , lo que resulta compatible con los datos del actual proyecto (337).

Es posible que la hiperinsuflación dinámica incremente la presión de la pleura parietal que, al transmitirse a la fosa cardiaca, aumenta la poscarga, lo que acabará generando cambios en la pared de ventrículo izquierdo, disminuyendo su distensibilidad y dificultando su llenado (81). Por otro lado, el incremento de la inflamación sistémica secundario a la hiperinsuflación dinámica causa un aumento de la inflamación microvascular a nivel coronario, lo que reduce la biodisponibilidad de óxido nítrico, el contenido de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) y la actividad de la protein Kinasa G en los cardiomiocitos adyacentes favoreciendo el desarrollo de hipertrofia (338). Tanto

la rigidez de las células miocárdicas como la fibrosis intersticial contribuyen a la rigidez del ventrículo izquierdo y al desarrollo de insuficiencia cardíaca diastólica.

2.6.3. Presión arterial pulmonar

Además de lo descrito anteriormente, los pacientes con EPOC e hiperinsuflación dinámica muestran una mayor presión arterial sistólica pulmonar que los pacientes no hiperinsuflados. El incremento de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) que conllevan la obstrucción bronquial y la hiperinsuflación dinámica (339) puede conducir a un descenso en la distensibilidad vascular pulmonar, lo que generaría el incremento de la presión en la arteria pulmonar, un aumento de la postcarga del ventrículo derecho, disminución de su volumen sistólico y finalmente a una reducción del llenado ventricular izquierdo (340).

2.7. Efecto de la hiperinsuflación dinámica sobre la respuesta cardiovascular al ejercicio

Nuestros resultados muestran que los pacientes con EPOC desarrollan una menor respuesta del volumen sistólico al ejercicio que los sujetos control y que esta alteración de la respuesta cardíaca al ejercicio parece ser principalmente dependiente del desarrollo de hiperinsuflación dinámica.

Mientras que los pacientes con EPOC demostraban un menor incremento del volumen sistólico durante el ejercicio comparado con los sujetos control, no identificamos diferencias entre ambos grupos en el gasto ni en el índice cardíaco. Esto sugiere un

efecto compensatorio de la frecuencia cardiaca que, como se ha descrito previamente en trabajos clásicos de hemodinámica (341, 342), se incrementa de forma más notable en los pacientes con EPOC que en los controles sanos. En cualquier caso, nuestros resultados no descartan una reducción del gasto cardiaco en ejercicio máximo, ya que las determinaciones se efectuaron con intensidades de ejercicio más bajas. De hecho, otros autores han descrito que, en pacientes con EPOC, el gasto cardiaco aumenta hasta una carga correspondiente al 50% de la capacidad máxima de trabajo mientras que a intensidades mayores su incremento en relación con el consumo de oxígeno se encuentra atenuado (343).

Por lo que respecta a los pacientes con EPOC, nuestros hallazgos demuestran que aquellos que desarrollan hiperinsuflación dinámica experimentan una marcada reducción en la respuesta cardiaca al ejercicio, tanto en términos de volumen sistólico como de gasto cardiaco. Previamente, se había sugerido que la hiperinsuflación dinámica podría comprometer la respuesta cardiaca al ejercicio en pacientes con EPOC, a través de indicadores indirectos como el pulso de oxígeno (344). Sin embargo, hasta donde sabemos, nuestros resultados son los primeros que se han obtenido usando mediciones directas para confirmar el efecto depresor de la hiperinsuflación dinámica sobre el incremento del volumen sistólico y del gasto cardiaco durante el ejercicio en pacientes con EPOC. A diferencia de otros autores, en nuestro caso, no hemos identificado una relación entre la gravedad de la limitación al flujo aéreo o la hiperinsuflación estática y la respuesta cardiaca al ejercicio. En ocho pacientes EPOC sin cardiopatía conocida en los que se midió el gasto cardiaco por bioimpedancia torácica eléctrica, aquellos con una limitación al flujo aéreo grave o muy grave mostraban una respuesta más lenta del gasto cardiaco con el ejercicio que los

pacientes con una afectación leve-moderada (345). Es posible que la diferencia en el grado de limitación al flujo aéreo con respecto a nuestros pacientes justifique esta aparente discrepancia. Además, Vassaux C, et al. (346) publicaron que la hiperinsuflación estática grave se encuentra asociada con un menor pulso de oxígeno basal y en ejercicio pico, una circunstancia que tampoco ha sido confirmada en nuestros pacientes usando mediciones objetivas de la función cardiaca. De cualquier forma, debe tenerse en cuenta que la prevalencia de hiperinsuflación estática grave en nuestra muestra ha sido relativamente baja (14%).

Desde un punto de vista teórico, el potencial efecto deletéreo de la hiperinsuflación dinámica sobre la respuesta del ventrículo izquierdo al ejercicio ha sido atribuido principalmente a un descenso en la precarga, debido a la reducción de la presión de llenado y la distensibilidad del ventrículo izquierdo, compresión de la fosa cardiaca e incremento en la *compliance* de los vasos extraalveolares (166). Sin embargo, nuestros resultados no demostraron una relación entre la respuesta sistólica al ejercicio y el tamaño de las cámaras cardiacas o la función diastólica basal de los pacientes con EPOC. Estos hallazgos son coincidentes con un estudio de simulación de hiperinsuflación dinámica en sujetos sanos sometidos a cargas espiratorias (347), que encontró que la reducción del volumen sistólico sólo parece ser causada por un descenso del llenado diastólico del ventrículo izquierdo cuando la hiperinsuflación es muy leve, mientras que en los pacientes con hiperinsuflación más grave la reducción del volumen sistólico parece ser debida a un mecanismo directo de interacción ventricular (347). En este contexto es muy atractivo plantear la cuestión de si la hiperinsuflación dinámica podría tener un efecto directo en las cámaras cardiacas, bien por compresión directa, o mediada por otras vías intermedias. Como hemos

mencionado anteriormente, la primera evidencia del impacto de la hiperinsuflación dinámica sobre la contractilidad miocárdica fue aportada por Tzani P, et al. (344), quienes demostraron que el incremento en el EELV de los pacientes con EPOC se relaciona con un menor incremento en el pulso de oxígeno, pero también con una menor reserva del doble-producto (DP: presión arterial sistólica pico x frecuencia cardíaca pico). Es importante considerar que la reserva del DP es un indicador de la máxima capacidad del ventrículo izquierdo, lo que refleja el consumo de oxígeno miocárdico durante el ejercicio, el cual depende a su vez del estado contráctil del corazón (348). De hecho, trabajos clásicos han evidenciado que el consumo de oxígeno por el miocardio durante el ejercicio puede ser estimado de forma fiable basándose en el valor del DP (349). De esta manera, la menor respuesta cardíaca al ejercicio observada en los pacientes que desarrollan hiperinsuflación dinámica podría ser también una consecuencia del empeoramiento intrínseco de la contractilidad del ventrículo izquierdo.

Así pues, resulta muy interesante que cuando el EELV es eliminado de los modelos de regresión lineal múltiple, lo que anula el efecto de todos los parámetros relacionados con la hiperinsuflación dinámica, los valores basales de IL-1 β y la troponina T de alta sensibilidad son predictores independientes de la respuesta sistólica al ejercicio, reflejando una contribución potencial de la inflamación sistémica y del daño miocárdico. De hecho, la IL-1 β puede ser un mediador esencial en la patogénesis de la insuficiencia cardíaca, suprimiendo la contractibilidad cardíaca, promoviendo la hipertrofia del miocardio e induciendo la apoptosis de los cardiomiocitos (350). Varias investigaciones *in vivo* e *in vitro* refuerzan el potencial efecto de la IL-1 β sobre la contracción del ventrículo izquierdo. En los modelos *in vitro*, la IL-1 β induce una

alteración reversible del acoplamiento excitación-contracción de los cardiomiocitos cultivados (351). También en modelos murinos se ha demostrado que la administración de IL-1 β induce una disfunción reversible de la contractilidad ventricular (352), mientras que su bloqueo mejora la función del ventrículo izquierdo y restaura su contractilidad (353). De esta forma, se ha descubierto que la IL-1 β es capaz de deprimir la función cardíaca a través de una vía dependiente de NO (350) y de otra independiente del mismo e inhibe el incremento de la contractilidad de los miocitos mediada por agonistas β -adrenérgicos y la acumulación de AMPc (354). Además, la IL-1 β , sola o en combinación con el IFN- γ el TNF- α , induce la apoptosis de los cardiomiocitos, asociada a una activación de Bak y Bcl-xL a través de una vía dependiente de NO (355). Aunque el significado de la supresión de la función mediada por IL-1 β en la mayoría de las enfermedades cardíacas permanece pobremente definido, la evidencia sugiere que la IL-1 β es un mediador esencial en algunas situaciones clínicas, como la disfunción contráctil inducida por la sepsis (350).

De la misma manera, el incremento de troponina T de alta sensibilidad se ha descrito en muchas enfermedades cardíacas y extracardíacas más allá de la cardiopatía isquémica (356). Dado que nuestros pacientes no tenían evidencia de sepsis, insuficiencia cardíaca, taquiarritmia, hipo o hipertensión, ictus, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, anemia grave, embolismo pulmonar, convulsiones ni estenosis aórtica, es plausible que el incremento de los niveles de troponina T se encuentre relacionado con un estado de inflamación sistémica de bajo grado (356), como se refleja por la relación entre las concentraciones séricas de IL-1 β y de hs-cTnT recientemente descrita en pacientes con insuficiencia cardíaca (357). En este caso, la identificación de valores de hs-cTnT más altos en los pacientes EPOC que desarrollaban

hiperinsuflación dinámica y su relación con la respuesta del volumen sistólico al ejercicio constituye otro hallazgo que podría sugerir un cierto grado de estrés miocárdico. De hecho, en artículos previos que incluían pacientes con insuficiencia cardíaca estable, así como pacientes con hipertensión de reciente diagnóstico, las concentraciones séricas de hs-cTnT se correlacionaban con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (358-360) y se acepta de forma general que la elevación de la hs-cTnT es un marcador fiable de micro lesiones en los cardiomiocitos y estrés hemodinámico (361).

2.8. Fortalezas y limitaciones

En nuestra opinión, las principales fortalezas de esta tesis radican en la estricta selección y caracterización de los pacientes con EPOC sin evidencia previa de enfermedad cardíaca y en la medición directa del volumen sistólico y el gasto cardíaco. De igual forma, reconocemos varias limitaciones. La primera es que este es un trabajo unicéntrico con un número limitado de sujetos, aunque suficientes para detectar diferencias en la respuesta cardíaca al ejercicio de acuerdo con el tamaño muestral previamente estimado.

Segundo, las características y la duración del procedimiento de reinhalación hacen difícil obtener determinaciones del volumen sistólico y del gasto cardíaco en ejercicio pico, así que sólo se ha podido evaluar la respuesta cardíaca durante el ejercicio submáximo.

Tercero, no fue posible la medida simultánea del volumen sistólico y del gasto cardíaco mediante ecocardiografía de estrés, así que no disponemos de una valoración de la función diastólica del ventrículo izquierdo durante el ejercicio.

Cuarto, el espectro de los pacientes incluidos corresponde principalmente a enfermos con una limitación al flujo aéreo moderada, así que los resultados podrían no ser extrapolables a formas muy graves de la enfermedad.

VI. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con EPOC muestran una menor atenuación del parénquima pulmonar en inspiración con respecto a sujetos control, aunque las principales diferencias se identifican en espiración, lo que pone de manifiesto la existencia de un considerable grado de atrapamiento aéreo secundario a la limitación al flujo aéreo.
2. Con respecto a los sujetos control, el análisis de biomarcadores demuestra que los pacientes con EPOC desarrollan una mayor respuesta inflamatoria sistémica y en las vías aéreas, así como un incremento del estrés oxidativo sistémico.
3. Incluso en ausencia de enfermedad cardíaca asociada, los pacientes con EPOC tienen cierto grado de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, así como una mayor presión sistólica en la arteria pulmonar que los sujetos sanos.
4. De igual modo, en la EPOC sin comorbilidad cardiovascular reconocida se aprecia un mayor número de eventos arritmogénicos ventriculares y supraventriculares que en el grupo control.
5. Los pacientes con EPOC evidencian un deterioro de la respuesta del volumen sistólico del ventrículo izquierdo al ejercicio, logrando mantener su gasto cardíaco durante el ejercicio submáximo por un fenómeno de compensación originado por un mayor incremento de la frecuencia cardíaca.
6. Durante una fase de estabilidad clínica, hasta un 66% de pacientes con EPOC moderada-muy grave desarrollan hiperinsuflación dinámica.
7. Las características funcionales en reposo no permiten discriminar entre aquellos pacientes con EPOC que presentan hiperinsuflación dinámica y aquellos que no lo hacen. Sin embargo, la hiperinsuflación dinámica incrementa

la disnea durante el ejercicio y reduce la actividad física cotidiana de los pacientes con EPOC.

8. La atenuación del parénquima pulmonar en reposo no difiere de forma consistente entre pacientes con EPOC con o sin hiperinsuflación dinámica.
9. No se identifica una asociación entre hiperinsuflación dinámica y exacerbaciones de la EPOC durante el año previo, aunque los pacientes hiperinsuflados refieren una peor calidad de vida relacionada con la salud.
10. En los pacientes con EPOC, la existencia de hiperinsuflación dinámica se acompaña de un mayor tono inflamatorio basal, tanto a nivel sistémico como en las vías aéreas, así como de un incremento del estrés oxidativo sistémico y de posible daño miocárdico. Además, la magnitud de estas alteraciones resulta proporcional a la intensidad de la hiperinsuflación dinámica.
11. Los pacientes con EPOC e hiperinsuflación dinámica experimentan más eventos arrítmicos supraventriculares, en probable relación con su mayor inflamación sistémica o con un efecto de tracción mecánica sobre la pared miocárdica.
12. La presencia de hiperinsuflación dinámica se asocia a indicios de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, con una reducción de la precarga, así como a un incremento de la presión en la arteria pulmonar.
13. En pacientes con EPOC sin enfermedad cardíaca conocida, la hiperinsuflación dinámica se relaciona con un deterioro de la respuesta ventricular al ejercicio, evidenciado por un menor incremento tanto del volumen sistólico como del gasto cardíaco en relación con la carga de trabajo o el consumo de oxígeno. De hecho, el incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio ha sido el único

factor determinante independiente de la respuesta cardiovascular al ejercicio identificado en nuestros pacientes.

14. Prescindiendo del efecto de la hiperinsuflación dinámica, la respuesta cardiovascular al ejercicio de los pacientes con EPOC no se correlaciona con la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en reposo, pero si lo hace con biomarcadores de inflamación sistémica y estrés miocárdico, lo que sugiere que la hiperinsuflación dinámica podría tener algún efecto sobre la contractilidad del ventrículo izquierdo mediado por la inflamación sistémica.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Symposium CG. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax*. 1959;14:286–99.
2. Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases ATS. Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1962;85:762–9.
3. Petty T. The history of COPD. *Int J Chron obstruct Pulmon Dis*. 2006;1:3-14.
4. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*. 1995;8:1398-420.
5. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax*. 2004;59 Suppl 1:1-232.
6. Pauwels RA, Buist AS, Ma P, Jenkins CR, Hurd SS, Committee GS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. *Respir Care*. 2001;46:798-825.
7. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:247-57.
8. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2163-96.
9. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-128.
10. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117-71.
11. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:e442.
12. Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Muñoz L, Sánchez G, Sobradillo V, et al. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in women: quantification of the problem, determinants and proposed actions. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:223-9.
13. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532-55.
14. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26:948-68.
15. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:179-87.
16. Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol* (1985). 1992;72:1016-23.
17. Mead J, Turner JM, Macklem PT, Little JB. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol*. 1967;22:95-108.
18. Pride N, Burrows B. Development of impaired lung function: natural history and risk factors. In: Calverley P PN, eds., editor. *Chronic obstructive lung disease*. London: Chapman and hall; 1995. p. 69-91.
19. Boers JE, Ambergen AW, Thunnissen FB. Number and proliferation of basal and parabasal cells in normal human airway epithelium. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:2000-6.

20. Knight DA, Holgate ST. The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. *Respirology*. 2003;8:432-46.
21. Evans CM, Koo JS. Airway mucus: the good, the bad, the sticky. *Pharmacol Ther*. 2009;121(3):332-48.
22. Gao W, Li L, Wang Y, Zhang S, Adcock IM, Barnes PJ, et al. Bronchial epithelial cells: The key effector cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Respirology*. 2015;20:722-9.
23. Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *J Clin Invest*. 2002;109:571-7.
24. Owen CA, Campbell MA, Boukedes SS, Stockley RA, Campbell EJ. A discrete subpopulation of human monocytes expresses a neutrophil-like proinflammatory (P) phenotype. *Am J Physiol*. 1994;267:L775-85.
25. Owen CA, Campbell EJ. The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis. *J Leukoc Biol*. 1999;65:137-50.
26. Shapiro SD, Campbell EJ, Senior RM, Welgus HG. Proteinases secreted by human mononuclear phagocytes. *J Rheumatol Suppl*. 1991;27:95-8.
27. Shi GP, Munger JS, Meara JP, Rich DH, Chapman HA. Molecular cloning and expression of human alveolar macrophage cathepsin S, an elastinolytic cysteine protease. *J Biol Chem*. 1992;267:7258-62.
28. Mason RW, Johnson DA, Barrett AJ, Chapman HA. Elastinolytic activity of human cathepsin L. *Biochem J*. 1986;233:925-7.
29. Owen CA. Roles for proteinases in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3:253-68.
30. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2011;378:1015-26.
31. Mio T, Romberger DJ, Thompson AB, Robbins RA, Heires A, Rennard SI. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1770-6.
32. Dubar V, Gosset P, Aerts C, Voisin C, Wallaert B, Tonnel AB. In vitro acute effects of tobacco smoke on tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 production by alveolar macrophages. *Exp Lung Res*. 1993;19:345-59.
33. Kim DY, Sato A, Fukuyama S, Sagara H, Nagatake T, Kong IG, et al. The airway antigen sampling system: respiratory M cells as an alternative gateway for inhaled antigens. *J Immunol*. 2011;186:4253-62.
34. Liu YJ. Dendritic cell subsets and lineages, and their functions in innate and adaptive immunity. *Cell*. 2001;106:259-62.
35. Oxenius A, Zinkernagel RM, Hengartner H. CD4+ T-cell induction and effector functions: a comparison of immunity against soluble antigens and viral infections. *Adv Immunol*. 1998;70:313-67.
36. Coffman RL, Leberman DA, Rothman P. Mechanism and regulation of immunoglobulin isotype switching. *Adv Immunol*. 1993;54:229-70.
37. Sonoda E, Hitoshi Y, Yamaguchi N, Ishii T, Tominaga A, Araki S, et al. Differential regulation of IgA production by TGF-beta and IL-5: TGF-beta induces surface IgA-positive cells bearing IL-5 receptor, whereas IL-5 promotes their survival and maturation into IgA-secreting cells. *Cell Immunol*. 1992;140:158-72.
38. Abbas A, Lichtman AH, Pober JS. Effector mechanisms of cellular immunity. *Cellular and molecular immunology* 4ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 291-308.
39. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004;364:709-21.
40. Blundell R, Harrison DJ, Wallace WAH. Emphysema: the challenge of the remodelled lung. *J Pathol* 2004;202:141-4.

41. Peces-Barba G. Etiopatogenia del atrapamiento aéreo en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(Suppl 3):9-17.
42. Jones JG, Minty BD, Lawler P, Hulands G, Crawley JC, Veall N. Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. *Lancet*. 1980;1:66-8.
43. Reid L. Measurement of the bronchial mucous gland layer: a diagnostic yardstick in chronic bronchitis. *Thorax*. 1960;15:132-41.
44. Dunnill MS, Massarella GR, Anderson JA. A comparison of the quantitative anatomy of the bronchi in normal subjects, in status asthmaticus, in chronic bronchitis, and in emphysema. *Thorax*. 1969;24:176-9.
45. Brumfitt W, Willoughby ML, Bromley LL. An evaluation of sputum examination in chronic bronchitis. *Lancet*. 1957;273:1306-9.
46. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 1968;278:1355-60.
47. Mitzner W. Emphysema--a disease of small airways or lung parenchyma? *N Engl J Med*. 2011;365:1637-9.
48. Leopold JG, Gough J. The centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis. *Thorax*. 1957;12:219-35.
49. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2011;365:1567-75.
50. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2645-53.
51. Matsuba K, Thurlbeck WM. The number and dimensions of small airways in emphysematous lungs. *Am J Pathol*. 1972;67:265-75.
52. Wiggs BR, Moreno R, Hogg JC, Hilliam C, Paré PD. A model of the mechanics of airway narrowing. *J Appl Physiol* (1985). 1990;69:849-60.
53. Saetta M, Ghezzi H, Kim WD, King M, Angus GE, Wang NS, et al. Loss of alveolar attachments in smokers. A morphometric correlate of lung function impairment. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:894-900.
54. Spain DM, Kaufman G. The basic lesion in chronic pulmonary emphysema. *Am Rev Tuberc*. 1953;68:24-30.
55. The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:182-5.
56. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:770-7.
57. Nishimura K, Yasui M, Nishimura T, Oga T. Airflow limitation or static hyperinflation: which is more closely related to dyspnea with activities of daily living in patients with COPD? *Respir Res*. 2011;12:135.
58. Ferguson GT. Why does the lung hyperinflate? *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:176-9.
59. Leith DE, Brown R. Human lung volumes and the mechanisms that set them. *Eur Respir J*. 1999;13:468-72.
60. Gibson GJ. Pulmonary hyperinflation a clinical overview. *Eur Respir J*. 1996;9:2640-9.
61. O'Donnell DE, Laveneziana P. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. *COPD*. 2006;3:219-32.
62. Yip CK, Epstein H, Goldring RM. Relationship of functional residual capacity to static pulmonary mechanics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci*. 1984;287:3-6.
63. O'Donnell DE. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD: is spirometry useful? *Chest*. 2000;117(2 Suppl):42S-7S.
64. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF. Outcomes for COPD pharmacological trials: From lung function to biomarkers. *Rev Port Pneumol*. 2008;14:579-83.

65. Brochard L. Intrinsic (or auto-) positive end-expiratory pressure during spontaneous or assisted ventilation. *Intensive Care Med.* 2002;28:1552-4.
66. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:967-75.
67. Thomas M, Decramer M, O'Donnell DE. No room to breathe: the importance of lung hyperinflation in COPD. *Prim Care Respir J.* 2013;22:101-11.
68. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:8-11.
69. Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest.* 2013;143:798-807.
70. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:155-61.
71. Rabahi MF, Pereira SA, Silva Júnior JL, de Rezende AP, Castro da Costa A, de Sousa Corrêa K, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among patients with systemic arterial hypertension without respiratory symptoms. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1525-9.
72. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol.* 2001;87:413-9.
73. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol.* 2006;16:63-70.
74. de Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-Gonzalez Moro JM, Frances JF, Lozano PV, Bellón-Cano JM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:679-86.
75. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:337-49.
76. Mapel DW, Dedrick D, Davis K. Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991-1999. *COPD.* 2005;2:35-41.
77. Mascarenhas J, Azevedo A, Bettencourt P. Coexisting chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: implications for treatment, course and mortality. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16:106-11.
78. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:871-88.
79. Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Psaty BM, Rodondi N, Bauer DC, Butler AB, et al. Lung function and risk for heart failure among older adults: the Health ABC Study. *Am J Med.* 2011;124:334-41.
80. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med.* 2010;362:217-27.
81. Funk GC, Lang I, Schenk P, Valipour A, Hartl S, Burghuber OC. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. *Chest.* 2008;133:1354-9.
82. Sabit R, Bolton CE, Fraser AG, Edwards JM, Edwards PH, Ionescu AA, et al. Sub-clinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD. *Respir Med.* 2010;104:1171-8.
83. Malerba M, Ragnoli B, Salameh M, Sennino G, Sorlini ML, Radaeli A, et al. Sub-clinical left ventricular diastolic dysfunction in early stage of chronic obstructive pulmonary disease. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2011;25:443-51.

84. Baty F, Putora PM, Isenring B, Blum T, Brutsche M. Comorbidities and burden of COPD: a population based case-control study. *PLoS One*. 2013;8:e63285.
85. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res*. 2013;162:237-51.
86. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3:631-9.
87. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005;128:2068-75.
88. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Resp J*. 2008;32:962-9.
89. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2013;107:1376-84.
90. Shih HT, Webb CR, Conway WA, Peterson E, Tilley B, Goldstein S. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. *Chest*. 1988;94:44-8.
91. McCord J, Borzak S. Multifocal atrial tachycardia. *Chest*. 1998;113:203-9.
92. Schneider C, Bothner U, Jick SS, Meier CR. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 2010;25:253-60.
93. Müllerova H, Agustí A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013;144:1163-78.
94. Li J, Agarwal SK, Alonso A, Blecker S, Chamberlain AM, London SJ, et al. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2014;129:971-80.
95. Konecny T, Park JY, Somers KR, Konecny D, Orban M, Soucek F, et al. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2014;114:272-7.
96. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol*. 2016;594:2061-73.
97. Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Williams J, Rayner M, Townsend N. The epidemiology of cardiovascular disease in the UK 2014. *Heart*. 2015;101:1182-9.
98. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863-8.
99. Schirnhöfer L, Lamprecht B, Vollmer WM, Allison MJ, Studnicka M, Jensen RL, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest*. 2007;131:29-36.
100. Xu X, Li B, Wang L. Gender difference in smoking effects on adult pulmonary function. *Eur Respir J*. 1994;7:477-83.
101. Patel BD, Luben RN, Welch AA, Bingham SA, Khaw KT, Day NE, et al. Childhood smoking is an independent risk factor for obstructive airways disease in women. *Thorax*. 2004;59:682-6.
102. Gold DR, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH, Dockery DW. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med*. 1996;335:931-7.
103. Gan WQ, Man SF, Postma DS, Camp P, Sin DD. Female smokers beyond the perimenopausal period are at increased risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2006;7:52.
104. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998;316:1043-7.
105. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette smoking-attributable morbidity---United States, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52:842-4.

106. Wilson D, Adams R, Appleton S, Ruffin R. Difficulties identifying and targeting COPD and population-attributable risk of smoking for COPD: a population study. *Chest*. 2005;128:2035-42.
107. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Rönmark E, Jonsson AC, Jönsson E, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?--Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med*. 2003;97:115-22.
108. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
109. Agustí AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:367-70;discussion 71-2.
110. Agustí A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:522-5.
111. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012;7:e37483.
112. Portillo K, Abad-Capa J, Ruiz-Manzano J. Chronic obstructive pulmonary disease and left ventricle. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:227-34.
113. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1326-34.
114. Heath D, Smith P, Rios Dalenz J, Williams D, Harris P. Small pulmonary arteries in some natives of La Paz, Bolivia. *Thorax*. 1981;36:599-604.
115. Meyrick B, Reid L. The effect of continued hypoxia on rat pulmonary arterial circulation. An ultrastructural study. *Lab Invest*. 1978;38:188-200.
116. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:892-905.
117. Larsen KO, Sjaastad I, Svindland A, Krobert KA, Skjøsberg OH, Christensen G. Alveolar hypoxia induces left ventricular diastolic dysfunction and reduces phosphorylation of phospholamban in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:H507-16.
118. Hartmann G, Tschöp M, Fischer R, Bidlingmaier C, Riepl R, Tschöp K, et al. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein. *Cytokine*. 2000;12:246-52.
119. Chen L, Einbinder E, Zhang Q, Hasday J, Balke CW, Scharf SM. Oxidative stress and left ventricular function with chronic intermittent hypoxia in rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:915-20.
120. Ichikawa H, Flores S, Kvietys PR, Wolf RE, Yoshikawa T, Granger DN, et al. Molecular mechanisms of anoxia/reoxygenation-induced neutrophil adherence to cultured endothelial cells. *Circ Res*. 1997;81:922-31.
121. Heindl S, Lehnert M, Criée CP, Hasenfuss G, Andreas S. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:597-601.
122. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:2045-51.
123. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:631-8.
124. Legein B, Temmerman L, Biessen EA, Lutgens E. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70:3847-69.
125. Houghton AM. Matrix metalloproteinases in destructive lung disease. *Matrix Biol*. 2015;44-46:167-74.
126. Libby P, Lee RT. Matrix matters. *Circulation*. 2000;102:1874-6.
127. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol*. 1998;9:471-4.

128. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:390-400.
129. Roberts WC. Relationship Between Coronary Thrombosis and Myocardial Infarction. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1972;41:7-10.
130. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657-71.
131. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions. *J Interv Cardiol*. 2002;15:439-46.
132. Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernández-Ortiz A, et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1997;95:594-9.
133. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111:3481-8.
134. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 2003;107:398-404.
135. Mills NL, Törnqvist H, Robinson SD, Gonzalez M, Darnley K, MacNee W, et al. Diesel exhaust inhalation causes vascular dysfunction and impaired endogenous fibrinolysis. *Circulation*. 2005;112:3930-6.
136. Lattimore JD, Wilcox I, Nakhla S, Langenfeld M, Jessup W, Celermajer DS. Repetitive hypoxia increases lipid loading in human macrophages-a potentially atherogenic effect. *Atherosclerosis*. 2005;179:255-9.
137. Thomson AJ, Drummond GB, Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Effects of short-term isocapnic hyperoxia and hypoxia on cardiovascular function. *J Appl Physiol* (1985). 2006;101:809-16.
138. Curtis BM, O'Keefe JH. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:45-54.
139. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax*. 2006;61:23-8.
140. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59:574-80.
141. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet*. 1997;349:462-6.
142. Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML. C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. *Int Rev Exp Pathol*. 1985;27:83-111.
143. Volanakis JE. Complement activation by C-reactive protein complexes. *Ann N Y Acad Sci*. 1982;389:235-50.
144. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Fröhlich M, Koenig W, Waltenberger J, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1386-92.
145. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*. 2002;105:1890-6.
146. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002;106:913-9.
147. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2094-9.

148. Yeh ET, Anderson HV, Pasceri V, Willerson JT. C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications. *Circulation*. 2001;104:974-5.
149. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, Mortensen J, Nielsen-Kudsk JE, Bendstrup E, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:373-80.
150. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:549-55.
151. Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, Scharf SM, Minai OA, Diaz P. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:543-8.
152. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:1371-85.
153. Minai OA, Chaouat A, Adnot S. Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest*. 2010;137(6 Suppl):39S-51S.
154. Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Holverda S, Roseboom B, Postmus PE. Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia. *Chest*. 2005;127:1898-903.
155. Weber KT, Janicki JS, Shroff S, Fishman AP. Contractile mechanics and interaction of the right and left ventricles. *Am J Cardiol*. 1981;47:686-95.
156. Jessup M, Sutton MS, Weber KT, Janicki JS. The effect of chronic pulmonary hypertension on left ventricular size, function, and interventricular septal motion. *Am Heart J*. 1987;113:1114-22.
157. Vonk Noordegraaf A, Marcus JT, Roseboom B, Postmus PE, Faes TJ, de Vries PM. The effect of right ventricular hypertrophy on left ventricular ejection fraction in pulmonary emphysema. *Chest*. 1997;112:640-5.
158. Jörgensen K, Houltz E, Westfelt U, Ricksten SE. Left ventricular performance and dimensions in patients with severe emphysema. *Anesth Analg*. 2007;104:887-92.
159. Jörgensen K, Müller MF, Nel J, Upton RN, Houltz E, Ricksten SE. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: an MRI study. *Chest*. 2007;131:1050-7.
160. Watz H, Waschki B, Meyer T, Kretschmar G, Kirsten A, Claussen M, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest*. 2010;138:32-8.
161. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:591-7.
162. Smith BM, Prince MR, Hoffman EA, Bluemke DA, Liu CY, Rabinowitz D, et al. Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: is it the heart or the lungs? The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Chest*. 2013;144:1143-51.
163. Smith BM, Kawut SM, Bluemke DA, Basner RC, Gomes AS, Hoffman E, et al. Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Circulation*. 2013;127:1503-11, 11e1-6.
164. Stone IS, Barnes NC, James WY, Midwinter D, Boubertakh R, Follows R, et al. Lung Deflation and Cardiovascular Structure and Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:717-26.
165. Santus P, Radovanovic D, Di Marco S, Valenti V, Racanelli R, Blasi F, et al. Effect of indacaterol on lung deflation improves cardiac performance in hyperinflated COPD patients: an interventional, randomized, double-blind clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1917-23.
166. Langer D, Ciavaglia CE, Neder JA, Webb KA, O'Donnell DE. Lung hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms, clinical implications and treatment. *Expert Rev Respir Med*. 2014;8:731-49.

167. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD 2017 [Available from: <http://goldcopd.org/>].
168. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:324-35.
169. Brusasco V, Crapo R, Viegi G, Society AT, Society ER. Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. *Eur Respir J*. 2005;26:1-2.
170. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:211-77.
171. Minette A. Questionnaire of the European Community for Coal and Steel (ECSC) on respiratory symptoms. 1987--updating of the 1962 and 1967 questionnaires for studying chronic bronchitis and emphysema. *Eur Respir J*. 1989;2:165-77.
172. Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, Mediano O, Pino JM, Martínez I, et al. Obstructive sleep apnoea-hypoapnoea syndrome reversibly depresses cardiac response to exercise. *Eur Heart J*. 2006;27:207-15.
173. Rojo-Moreno B, García-Río F, Alonso-Fernández A, Prados C, Cabanillas J, Gómez-Carrera L, et al. Ausencia de predictores clínicos y funcionales del desarrollo de hiperinsuflación dinámica en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(Supl. 2):127-8.
174. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
175. Brooks SM AH, Discher DP, Epler GE, Gardner RM, Morgan WK, Wiot J. Surveillance for respiratory hazards in the occupational setting [American Thoracic Society]. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126:952-6.
176. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:1321-7.
177. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monso E, Marrades R, et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J*. 1996;9:1160-6.
178. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34:648-54.
179. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1381-95.
180. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005-12.
181. Puhan MA, Hansel NN, Sobradillo P, Enright P, Lange P, Hickson D, et al. Large-scale international validation of the ADO index in subjects with COPD: an individual subject data analysis of 10 cohorts. *BMJ Open*. 2012;2:e002152.
182. Celli BR, MacNee W, Force AET. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.
183. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319-38.
184. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, et al. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013;49:388-401.
185. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40:1324-43.

186. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26:511-22.
187. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:5-40.
188. Cotes J, Chinn D, Miller M. Lung function: physiology, measurement and application in medicine. 6th ed. ed: Oxford: Blackwell Scientific Publishing Ltd; 2009.
189. Casan P, Mayos M, Galdiz J, Giner J, Fiz J, Montserrat J, et al. Determinación de las presiones respiratorias estáticas máximas. propuesta de procedimiento. *Arch Bronconeumol*. 1990;26:223-8.
190. Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH, Spiro SG. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax*. 1984;39:535-8.
191. Rodríguez-Roisín R, Agustí A, Burgos F, Casan P, Perpiñá M, Sánchez L, et al. Normativa sobre la gasometría arterial. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:142-53.
192. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update From the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-70.
193. Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction With the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-63.
194. Nagueh S, Smiseth O, Appleton C, Byrd B, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update From the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1321-60.
195. Mitter S, Shah S, Thomas J. A Test in Context: E/A and E/e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1451-64.
196. Hayashi S, Yamada H, Nishio S, Hotchi J, Bando M, Takagawa Y, et al. Age- And Gender-Specific Changes of Tricuspid Annular Motion Velocities in Normal Hearts. *J Cardiol*. 2015;65:397-402.
197. Spruijt O, Di Pasqua M, Bogaard H, van der Bruggen C, Oosterveer F, Marcus J, et al. Serial Assessment of Right Ventricular Systolic Function in Patients With Precapillary Pulmonary Hypertension Using Simple Echocardiographic Parameters: A Comparison With Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Cardiol*. 2017;69:182-8.
198. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, Citro R, Argiento P, Ferrara F, et al. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension: From Diagnosis to Prognosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(1):1-14.
199. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-7.
200. Roca J, Burgos F, Casan P, Ortega F, Puente L, L S, et al. Pruebas de ejercicio cardiopulmonar. *Arch Bronconeumol* 2001;37:247-68.
201. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14:377-81.
202. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest*. 1999;116:488-503.
203. O'Donnell DE. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(7 Suppl):S647-55.

204. Garcia-Rio F, Lores V, Mediano O, Rojo B, Hernanz A, Lopez-Collazo E, et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:506-12.
205. Gabrielsen A, Videbaek R, Schou M, Damgaard M, Kastrup J, Norsk P. Non-invasive measurement of cardiac output in heart failure patients using a new foreign gas rebreathing technique. *Clin Sci (Lond)*. 2002;102:247-52.
206. Fick A. Über die Messung des Blutquantums in den Hertzventrikel. Wurzburg Physikalische Medizinische Gesellschaft. Wurzburg 1870.
207. Bornstein A. Eine Methode zur vergleichenden Messung des Herzschlagvolumens beim Menschen. *Arch Ges Physiol*. 1910;132:307-18.
208. Zeidifard E, Godfrey S, Davies EE. Estimation of cardiac output by an N2O rebreathing method in adults and children. *J Appl Physiol*. 1976;41:433-8.
209. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J*. 2002;20:1117-22.
210. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastronarde JG, et al. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest*. 2006;130:200-6.
211. Soriano JB, García-Rio F. Global Lung Function Initiative Equations: The Legacy Starts. *Respiration*. 2019;92(3):131-3.
212. de Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina Paris J, Bellon Cano JM, Rodríguez González-Moro JM, de Lucas Ramos P. [Factors affecting drug prescription in patients with stable COPD: results from a multicenter Spanish study (IDENTEPOC)]. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:63-70.
213. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala J, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004;59:387-95.
214. Alvarez-Gutierrez FJ, Miravittles M, Calle M, Gobartt E, Lopez F, Martin A. [Impact of chronic obstructive pulmonary disease on activities of daily living: results of the EIME multicenter study]. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:64-72.
215. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-54.
216. Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, Barr RG, Bleecker ER, Bowler RP, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017;5:619-26.
217. Agustí A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11:122.
218. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, Garcia-Rio F, Duran-Tauleria E, Munoz L, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J*. 2010;36:758-65.
219. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017;389:1885-906.
220. Miravittles M, Alvarez-Sala JL, Lamarca R, Ferrer M, Masa F, Vereá H, et al. Treatment and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res*. 2002;11:329-38.
221. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, Regan EA, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPD Gene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1:43-50.
222. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Haji T, Ikeda A, Izumi T. The effects of oxitropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A comparison of three different exercise tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1897-901.

223. Bruce D, Johnson IMW, R. Jorge Zeballos, Ken C. Beck. Emerging Concepts in the Evaluation of Ventilatory Limitation During Exercise: The Exercise Tidal Flow-Volume Loop. *CHEST*. 1999;116:488-503.
224. Gallagher CG. Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 1994;15:305-26.
225. Oelberg DA, Kacmarek RM, Pappagianopoulos PP, Ginns LC, Systrom DM. Ventilatory and cardiovascular responses to inspired He-O₂ during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1876-82.
226. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr., Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83:778-86.
227. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, Miller DD, Miller LW, Shaw LJ, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:345-52.
228. Calverley PM, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J*. 2005;25:186-99.
229. Koulouris NG, Valta P, Lavoie A, Corbeil C, Chasse M, Braidy J, et al. A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur Respir J*. 1995;8:306-13.
230. Koulouris NG, Dimopoulou I, Valta P, Finkelstein R, Cosio MG, Milic-Emili J. Detection of expiratory flow limitation during exercise in COPD patients. *J Appl Physiol* (1985). 1997;82:723-31.
231. Kauczor HU, Heussel CP, Fischer B, Klammer R, Mildemberger P, Thelen M. Assessment of lung volumes using helical CT at inspiration and expiration: comparison with pulmonary function tests. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171:1091-5.
232. Kim WJ, Silverman EK, Hoffman E, Criner GJ, Mosenifar Z, Sciurba FC, et al. CT metrics of airway disease and emphysema in severe COPD. *Chest*. 2009;136:396-404.
233. Garfield JL, Marchetti N, Gaughan JP, Steiner RM, Criner GJ. Total lung capacity by plethysmography and high-resolution computed tomography in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:119-26.
234. Muller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RT. "Density mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest*. 1988;94:782-7.
235. Madani A, Zanen J, de Maertelaer V, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT--comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology*. 2006;238:1036-43.
236. Coxson HO, Dirksen A, Edwards LD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. The presence and progression of emphysema in COPD as determined by CT scanning and biomarker expression: a prospective analysis from the ECLIPSE study. *Lancet Respir Med*. 2013;1:129-36.
237. Heussel CP, Herth FJ, Kappes J, Hantusch R, Hartlieb S, Weinheimer O, et al. Fully automatic quantitative assessment of emphysema in computed tomography: comparison with pulmonary function testing and normal values. *Eur Radiol*. 2009;19:2391-402.
238. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Validation of computed tomographic lung densitometry for monitoring emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2006;61:485-90.
239. Dirksen A. Monitoring the progress of emphysema by repeat computed tomography scans with focus on noise reduction. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:925-8.
240. Stolk J, Dirksen A, van der Lugt AA, Hutsebaut J, Mathieu J, de Ree J, et al. Repeatability of lung density measurements with low-dose computed tomography in subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency-associated emphysema. *Invest Radiol*. 2001;36:648-51.
241. Barr RG, Berkowitz EA, Bigazzi F, Bode F, Bon J, Bowler RP, et al. A combined pulmonary-radiology workshop for visual evaluation of COPD: study design, chest CT findings and concordance with quantitative evaluation. *Copd*. 2012;9:151-9.

242. Zaporozhan J, Ley S, Eberhardt R, Weinheimer O, Iliyushenko S, Herth F, et al. Paired inspiratory/expiratory volumetric thin-slice CT scan for emphysema analysis: comparison of different quantitative evaluations and pulmonary function test. *Chest*. 2005;128:3212-20.
243. Stern EJ, Frank MS. CT of the lung in patients with pulmonary emphysema: diagnosis, quantification, and correlation with pathologic and physiologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162:791-8.
244. Nakano Y, Muro S, Sakai H, Hirai T, Chin K, Tsukino M, et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1102-8.
245. Nakano Y, Wong JC, de Jong PA, Buzatu L, Nagao T, Coxson HO, et al. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:142-6.
246. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011;261:274-82.
247. Grydeland TB, Dirksen A, Coxson HO, Eagan TM, Thorsen E, Pillai SG, et al. Quantitative computed tomography measures of emphysema and airway wall thickness are related to respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:353-9.
248. Kim V, Desai P, Newell JD, Make BJ, Washko GR, Silverman EK, et al. Airway wall thickness is increased in COPD patients with bronchodilator responsiveness. *Respir Res*. 2014;15:84.
249. Jones PW, Agusti AG. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27:822-32.
250. Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, Munoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir Res*. 2010;11:63.
251. Dickens JA, Miller BE, Edwards LD, Silverman EK, Lomas DA, Tal-Singer R. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2011;12:146.
252. Kelly E, Owen CA, Pinto-Plata V, Celli BR. The role of systemic inflammatory biomarkers to predict mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7:57-64.
253. Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*. 2004;21:467-76.
254. Doe C, Bafadhel M, Siddiqui S, Desai D, Mistry V, Rugman P, et al. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD. *Chest*. 2010;138:1140-7.
255. Khan YM, Kirkham P, Barnes PJ, Adcock IM. Brd4 is essential for IL-1beta-induced inflammation in human airway epithelial cells. *PLoS One*. 2014;9:e95051.
256. D'Hulst A I, Vermaelen KY, Brusselle GG, Joos GF, Pauwels RA. Time course of cigarette smoke-induced pulmonary inflammation in mice. *Eur Respir J*. 2005;26:204-13.
257. Paul-Clark MJ, McMaster SK, Sorrentino R, Sriskandan S, Bailey LK, Moreno L, et al. Toll-like receptor 2 is essential for the sensing of oxidants during inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:299-306.
258. Ten Oever J, Kox M, van de Veerdonk FL, Mothapo KM, Slavcovic A, Jansen TL, et al. The discriminative capacity of soluble Toll-like receptor (sTLR)2 and sTLR4 in inflammatory diseases. *BMC Immunol*. 2014;15:55.
259. von Scheele I, Larsson K, Dahlen B, Billing B, Skedinger M, Lantz AS, et al. Toll-like receptor expression in smokers with and without COPD. *Respir Med*. 2011;105:1222-30.
260. Kluchova Z, Petrasova D, Joppa P, Dorkova Z, Tkacova R. The association between oxidative stress and obstructive lung impairment in patients with COPD. *Physiol Res*. 2007;56:51-6.

261. Drost EM, Skwarski KM, Saulea J, Soler N, Roca J, Agusti A, et al. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax*. 2005;60:293-300.
262. Radauceanu A, Ducki C, Virion JM, Rossignol P, Mallat Z, McMurray J, et al. Extracellular matrix turnover and inflammatory markers independently predict functional status and outcome in chronic heart failure. *J Card Fail*. 2008;14:467-74.
263. Poulsen SH, Host NB, Jensen SE, Egstrup K. Relationship between serum amino-terminal propeptide of type III procollagen and changes of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:1527-32.
264. Deng W, Chen QW, Li GQ, Li XS, Ke DZ, Mo XG, et al. Procollagen III N-terminal peptide predicts short-term prognosis and cardiac remodeling in coronary heart disease patients with metabolic syndrome. *Am J Med Sci*. 2011;341:10-6.
265. Suthahar N, Meijers WC, Sillje HHW, Ho JE, Liu FT, de Boer RA. Galectin-3 Activation and Inhibition in Heart Failure and Cardiovascular Disease: An Update. *Theranostics*. 2018;8:593-609.
266. Hall C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker. *J Card Fail*. 2005;11:S81-3.
267. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med*. 2017;12:147-55.
268. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J*. 2015;14:6.
269. Jeffery P, Holgate S, Wenzel S. Methods for the assessment of endobronchial biopsies in clinical research: application to studies of pathogenesis and the effects of treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:S1-17.
270. Hattotuwa K, Gamble EA, O'Shaughnessy T, Jeffery PK, Barnes NC. Safety of bronchoscopy, biopsy, and BAL in research patients with COPD. *Chest*. 2002;122:1909-12.
271. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ, Alving K, Antczak A, Baraldi E, et al. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J*. 2005;26:523-48.
272. Torralba Yolanda GR, García-Río Francisco, López-Collazo Eduardoo. Manual SEPAR 31. Inflamometría en asma y cómo medir la inflamación bronquial. 2015. In: Manual SEPAR 31 Inflamometría en asma y cómo medir la inflamación bronquial [Internet]. [47-69]. Available from: https://issuu.com/separ/docs/manual_31/1.
273. Garcia-Rio F, Romero D, Lores V, Casitas R, Hernanz A, Galera R, et al. Dynamic hyperinflation, arterial blood oxygen, and airway oxidative stress in stable patients with COPD. *Chest*. 2011;140:961-9.
274. Gessner C, Scheibe R, Wotzel M, Hammerschmidt S, Kuhn H, Engelmann L, et al. Exhaled breath condensate cytokine patterns in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2005;99:1229-40.
275. Bucchioni E, Kharitonov SA, Allegra L, Barnes PJ. High levels of interleukin-6 in the exhaled breath condensate of patients with COPD. *Respir Med*. 2003;97:1299-302.
276. Yasuda N, Gotoh K, Minatoguchi S, Asano K, Nishigaki K, Nomura M, et al. An increase of soluble Fas, an inhibitor of apoptosis, associated with progression of COPD. *Respir Med*. 1998;92:993-9.
277. Mazur W, Stark H, Sovijarvi A, Myllarniemi M, Kinnula VL. Comparison of 8-isoprostane and interleukin-8 in induced sputum and exhaled breath condensate from asymptomatic and symptomatic smokers. *Respiration*. 2009;78:209-16.
278. Diez-Pina JM, Fernandez-Acenero MJ, Llorente-Alonso MJ, Diaz-Lobato S, Mayoralas S, Florez A. Tumor necrosis factor alpha as a marker of systemic and local inflammation in "healthy" smokers. *Int J Gen Med*. 2009;2:9-14.
279. Lin X, Fan Y, Wang X, Chi M, Li X, Zhang X, et al. Correlation Between Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin-1beta in Exhaled Breath Condensate and Pulmonary Function. *Am J Med Sci*. 2017;354:388-94.

280. Agostoni P, Cattadori G, Apostolo A, Contini M, Palermo P, Marenzi G, et al. Noninvasive measurement of cardiac output during exercise by inert gas rebreathing technique: a new tool for heart failure evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 46. United States 2005. p. 1779-81.
281. Cournand A, Ranges HA, Riley RL. Comparison of results of the normal ballistocardiogram and a direct Fick method in measuring the cardiac output in man. *J Clin Invest.* 1942;21:287-94.
282. Astrand PO, Cuddy TE, Saltin B, Stenberg J. Cardiac output during submaximal and maximal work. *J Appl Physiol.* 1964;19:268-74.
283. Ganz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJ. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol.* 1971;27:392-6.
284. Whipp BJ, Higgenbotham MB, Cobb FC. Estimating exercise stroke volume from asymptotic oxygen pulse in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1996;81:2674-9.
285. Triebwasser JH, Johnson RL, Burpo RP, Campbell JC, Reardon WC, Blomqvist CG. Noninvasive determination of cardiac output by a modified acetylene rebreathing procedure utilizing mass spectrometer measurements. *Aviat Space Environ Med.* 1977;48:203-9.
286. Collier CR. Determination of mixed venous CO₂ tensions by rebreathing. *J Appl Physiol.* 1956;9:25-9.
287. Defares JG. Determination of PvCO₂ from the exponential CO₂ rise during rebreathing. *J Appl Physiol.* 1958;13:159-64.
288. Farhi LE, Nesarajah MS, Olszowka AJ, Metildi LA, Ellis AK. Cardiac output determination by simple one-step rebreathing technique. *Respir Physiol.* 1976;28:141-59.
289. Daley PJ, Sagar KB, Wann LS. Doppler echocardiographic measurement of flow velocity in the ascending aorta during supine and upright exercise. *Br Heart J.* 1985;54:562-7.
290. Christie J, Sheldahl LM, Tristani FE, Sagar KB, Ptacin MJ, Wann S. Determination of stroke volume and cardiac output during exercise: comparison of two-dimensional and Doppler echocardiography, Fick oximetry, and thermodilution. *Circulation.* 1987;76:539-47.
291. Kubicek WG, Kottke J, Ramos MU, Patterson RP, Witsoe DA, Labree JW, et al. The Minnesota impedance cardiograph- theory and applications. *Biomed Eng.* 1974;9:410-6.
292. Peyton PJ, Thompson B. Agreement of an inert gas rebreathing device with thermodilution and the direct oxygen Fick method in measurement of pulmonary blood flow. *J Clin Monit Comput.* 2004;18:373-8.
293. Dong L, Wang JA, Jiang CY. Validation of the use of foreign gas rebreathing method for non-invasive determination of cardiac output in heart disease patients. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2005;6:1157-62.
294. Corte TJ, Wells AU, Gatzoulis MA, Cramer D, Ward S, Macdonald PS, et al. Non-invasive assessment of pulmonary blood flow using an inert gas rebreathing device in fibrotic lung disease. *Thorax.* 2010;65:341-5.
295. Cockburn JA, Brett SE, Guilcher A, Ferro A, Ritter JM, Chowienzyk PJ. Differential effects of beta-adrenoreceptor antagonists on central and peripheral blood pressure at rest and during exercise. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69:329-35.
296. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, Mrosek EH, Seeger T, Olschewski H, et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med.* 2004;141:169-77.
297. Xu J, Yin Z, Cao S, Gao W, Liu L, Yin Y, et al. Systematic review and meta-analysis on the association between IL-1B polymorphisms and cancer risk. *PLoS One.* 2013;8:e63654.
298. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood.* 1996;87:2095-147.
299. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood.* 2011;117:3720-32.
300. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:16-27.

301. Rabinovich GA, Rubinstein N, Toscano MA. Role of galectins in inflammatory and immunomodulatory processes. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1572:274-84.
302. Pilette C, Colinet B, Kiss R, Andre S, Kaltner H, Gabius HJ, et al. Increased galectin-3 expression and intra-epithelial neutrophils in small airways in severe COPD. *Eur Respir J*. 2007;29:914-22.
303. Mueller T, Leitner I, Egger M, Haltmayer M, Dieplinger B. Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases. *Clin Chim Acta*. 2015;445:155-60.
304. Gerritsen WB, Asin J, Zanen P, van den Bosch JM, Haas FJ. Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med*. 2005;99:84-90.
305. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:1167.
306. Zhyvotovska A, Yusupov D, Kamran H, Al-Bermani T, Abdul R, Kumar S, et al. Diastolic Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Case Controlled Studies. *Int J Clin Res Trials*. 2019;4:137.
307. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC, Jr., et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *Jama*. 2011;306:856-63.
308. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *Jama*. 2003;289:194-202.
309. Lam CS, Lyass A, Kraigher-Krainer E, Massaro JM, Lee DS, Ho JE, et al. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. *Circulation*. 2011;124:24-30.
310. Arcasoy SC, JD. Ferrari, VA. Sutton, MS. Zisman, DA. Blumenthal, NP. Pochettino, A. Kotloff, RM. Echocardiographic Assessment of Pulmonary Hypertension in Patients With Advanced Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:735-40.
311. Yildiz PO, H. Cine, N. Erginel-Unaltuna, N. Erzen, F. Yilmaz, V. Gene Polymorphisms of Endothelial Nitric Oxide Synthase Enzyme Associated With Pulmonary Hypertension in Patients With COPD. *Respir Med*. 2003;97:1282-8.
312. Wells JD, Dransfield MT. Pathophysiology and Clinical Implications of Pulmonary Arterial Enlargement in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:509-21.
313. Weitzenblum E, Schrijen F, Mohan-Kumar T, Colas des Francs V, Lockhart A. Variability of the Pulmonary Vascular Response to Acute Hypoxia in Chronic Bronchitis. *Chest*. 1988;94:772-8.
314. Peinado VI, Barberá JA, Abate P, Ramírez J, Roca J, Santos S, et al. Inflammatory Reaction in Pulmonary Muscular Arteries of Patients With Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1605-11.
315. Chaouat A, Savale L, Chouaid C, Tu L, Sztrymf B, Canuet M, et al. Role for interleukin-6 in COPD-related Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2009;136:678-87.
316. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic Inflammation in Patients With COPD and Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2006;130:326-33.
317. Angermann C, Ertl G. Natriuretic Peptides--New Diagnostic Markers in Heart Disease. *Herz*. 2004;29:609-17.
318. de Miguel Díez J, Chancafe Morgan J, Jiménez García R. The Association Between COPD and Heart Failure Risk: A Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:305-12.
319. van der Meer A, de Jong K, Hoekstra-Kuik A, Bel E, Ten B, A. Dynamic Hyperinflation Impairs Daily Life Activity in Asthma. *Eur Respir J*. 2019;53:1801500.

320. Baldi B, Albuquerque A, Pimenta S, Salge J, Kairalla R, Carvalho C. Exercise Performance and Dynamic Hyperinflation in Lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:341-0.
321. Kim Y, Lee C, Hwang H, Kim Y, Kim D, Oh Y, et al. Resting Hyperinflation and Emphysema on the Clinical Course of COPD. *Scientific reports*. 2019;9:3764.
322. Zaman M, Mahmood S, Altayeh A. Low Inspiratory Capacity to Total Lung Capacity Ratio Is a Risk Factor for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. *Am J Med Sci*. 2010;339:411-4.
323. Jones P, Harding G, Wiklund I, Berry P, Leidy N. Improving the Process and Outcome of Care in COPD: Development of a Standardised Assessment Tool. *Prim Care Respir J*. 2009;18:208-15.
324. Cooper C. Exercise in Chronic Pulmonary Disease: Limitations and Rehabilitation. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(7 Suppl):643-6.
325. Savi D, Di Paolo M, Simmonds N, Pascucci C, Quattrucci S, Palange P. Is Daily Physical Activity Affected by Dynamic Hyperinflation in Adults With Cystic Fibrosis? *BMC Pulm Med*. 2018;18:60.
326. Mercken E, Gosker H, Rutten E, Wouters E, Bast A, Hageman G, et al. Systemic and Pulmonary Oxidative Stress After Single-Leg Exercise in COPD. *Chest*. 2009;136:1291-300.
327. Pialoux V, Mounier R, Brown A, Steinback C, Rawling J, Poulin M. Relationship Between Oxidative Stress and HIF-1 Alpha mRNA During Sustained Hypoxia in Humans. *Free Radic Biol Med*. 2009;46:321-6.
328. Chapman K, Sinclair S, Zhuang D, Hassid A, Desai L, Waters C. Cyclic Mechanical Strain Increases Reactive Oxygen Species Production in Pulmonary Epithelial Cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;289:834-41.
329. Vassilakopoulos T, Roussos C, Zakynthinos S. The Immune Response to Resistive Breathing. *Eur Respir J*. 2004;24:1033-43.
330. Greiwe J, Cheng B, Rubin D, Yarasheski K, Semenkovich C. Resistance Exercise Decreases Skeletal Muscle Tumor Necrosis Factor Alpha in Frail Elderly Humans. *FASEB J*. 2001;15:475-82.
331. Vassilakopoulos T, Divangahi M, Rallis G, Kishta O, Petrof B, Comtois A, et al. Differential Cytokine Gene Expression in the Diaphragm in Response to Strenuous Resistive Breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:154-61.
332. Casadevall C, Coronell C, Ramírez-Sarmiento A, Martínez-Llorens J, Barreiro E, Orozco-Levi M, et al. Upregulation of Pro-Inflammatory Cytokines in the Intercostal Muscles of COPD Patients. *Eur Respir J*. 2007;30:701-7.
333. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:15-62.
334. Puente-Maestu L, Pérez-Parra J, Godoy R, Moreno N, Tejedor A, González-Aragoneses F, et al. Abnormal Mitochondrial Function in Locomotor and Respiratory Muscles of COPD Patients. *European Respir J*. 2009;33:1045-52.
335. Wu N, Xu B, Xiang Y, Wu L, Zhang Y, Ma X, et al. Association of Inflammatory Factors With Occurrence and Recurrence of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Int J Cardiol*. 2013;169:62-72.
336. Yalta T, Yalta K. Systemic Inflammation and Arrhythmogenesis: A Review of Mechanistic and Clinical Perspectives. *Angiology*. 2018;69:288-96.
337. Alter P, Watz H, Kahnert K, Pfeifer M, Randerath W, Andreas S, et al. Airway Obstruction and Lung Hyperinflation in COPD Are Linked to an Impaired Left Ventricular Diastolic Filling. *Respir Med*. 2018;137:14-22.

338. Paulus W, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:263-71.
339. Krieger B. Hyperinflation and Intrinsic Positive End-Expiratory Pressure: Less Room to Breathe. *Respiration.* 2009;77(3):344-50.
340. Eweda I, Hamada G. Concordance between Doppler and pulsed-wave Doppler tissue imaging in estimation of the degree of left ventricular dysfunction and correlating it to the degree of chronic obstructive pulmonary disease. *J Saudi Heart Assoc.* 2016;28:15-21.
341. Morrison D, Adcock K, Collins C, Goldman S, Caldwell J, Schwarz M. Right Ventricular Dysfunction and the Exercise Limitation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9:1219-29.
342. Light R, Mintz H, Linden G, Brown S. Hemodynamics of Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease During Progressive Upright Exercise. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130:391-5.
343. Vogiatzis I, Athanasopoulos D, Habazettl H, Aliverti A, Louvaris Z, Cherouveim E, et al. Intercostal Muscle Blood Flow Limitation During Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:1105-13.
344. Tzani P, Aiello M, Elia D, Boracchia L, Marangio E, Olivieri D, et al. Dynamic Hyperinflation Is Associated With a Poor Cardiovascular Response to Exercise in COPD Patients. *Respir Res.* 2011;12:150.
345. Vasilopoulou M, Vogiatzis I, Nasis I, Spetsiotis, Cherouveim E, Koskolou M, et al. On-And Off-Exercise Kinetics of Cardiac Output in Response to Cycling and Walking in COPD Patients With GOLD Stages I-IV. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012;181:351-8.
346. Vassaux C, Torre-Bouscoulet L, Zeineldine S, Cortopassi F, Paz-Díaz H, Celli B, et al. Effects of Hyperinflation on the Oxygen Pulse as a Marker of Cardiac Performance in COPD. *Eur Respir J.* 2008;32:1275-82.
347. Cheyne W, Gelinas J, Eves N. Hemodynamic Effects of Incremental Lung Hyperinflation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;315:474-81.
348. Le V, Mitiku T, Sungar G, Myers J, Froelicher V. The Blood Pressure Response to Dynamic Exercise Testing: A Systematic Review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;51:135-60.
349. Nelson R, Gobel F, Jorgensen C, Wang K, Wang Y, Taylor H. Hemodynamic Predictors of Myocardial Oxygen Consumption During Static and Dynamic Exercise. *Circulation.* 1974;50:1179-89.
350. Bujak M, Frangogiannis N. The Role of IL-1 in the Pathogenesis of Heart Disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2009;57:165-7.
351. Combes A, Frye C, Lemster B, Brooks S, Watkins S, Feldman A, et al. Chronic Exposure to Interleukin 1 β Induces a Delayed and Reversible Alteration in Excitation-Contraction Coupling of Cultured Cardiomyocytes. *Pflugers Arch.* 2002;445:246-56.
352. Van Tassell B, Seropian I, Toldo S, Mezzaroma E, Abbate A. Interleukin-1 β Induces a Reversible Cardiomyopathy in the Mouse. *Inflamm Res.* 2013;62:637-40.
353. Toldo S, Mezzaroma E, Bressi E, Marchetti C, Carbone S, Sonnino C, et al. Interleukin-1 β Blockade Improves Left Ventricular Systolic/Diastolic Function and Restores Contractility Reserve in Severe Ischemic Cardiomyopathy in the Mouse. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014;64:1-6.
354. Gulick T, Chung M, Pieper S, Lange L, Schreiner G. Interleukin 1 and Tumor Necrosis Factor Inhibit Cardiac Myocyte Beta-Adrenergic Responsiveness. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86:6753-7.
355. Ing D, Zang J, Dzau V, Webster K, Bishopric N. Modulation of Cytokine-Induced Cardiac Myocyte Apoptosis by Nitric Oxide, Bak, and Bcl-x. *Circ Res.* 1999;84:21-33.
356. Berger M, Emir M, Brännler T, Rockmann F, Lehmann R. Non-coronary Predictors of Elevated High-Sensitive Cardiac Troponin T (hs-cTnT) Levels in an Unselected Emergency Patient Cohort. *Clin Cardiol.* 2018;41:1055-61.

357. Pascual-Figal D, Bayes-Genis A, Asensio-Lopez M, Hernández-Vicente A, Garrido-Bravo I, Pastor-Perez F, et al. The Interleukin-1 Axis and Risk of Death in Patients With Acutely Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1016-25.
358. Shionimya H, Koyama S, Tanada Y, Takahashi N, Fujiwara H, Takatsu Y, et al. Left Ventricular End-Diastolic Pressure and Ejection Fraction Correlate Independently With High-Sensitivity Cardiac troponin-T Concentrations in Stable Heart Failure. *J Cardiol*. 2015;65:526-30.
359. Kaypakli O, Gür M, Gözükara M, Uçar H, Kivrak A, Şeker T, et al. Association Between High-Sensitivity Troponin T, Left Ventricular Hypertrophy, and Myocardial Performance Index. *Herz*. 2015;40:1004-10.
360. de Lemos J, Drazner M, Omland T, Ayers C, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of Troponin T Detected With a Highly Sensitive Assay and Cardiac Structure and Mortality Risk in the General Population. *JAMA*. 2010;304:2503-12.
361. Ravassa S, Kuznetsova T, Varo N, Thijs L, Delles C, Dominiczak A, et al. Biomarkers of Cardiomyocyte Injury and Stress Identify Left Atrial and Left Ventricular Remodelling and Dysfunction: A Population-Based Study. *Int J Cardiol*. 2015;185:177-85.

VIII. ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS

$\Delta\text{CO}/\Delta\text{VO}_2$: pendiente de la relación entre gasto cardiaco y consumo de oxígeno

$\Delta\text{CI}/\Delta\text{VO}_2$: pendiente de la relación entre índice cardiaco y consumo de oxígeno

$\Delta\text{CO}/\Delta\text{W}$: pendiente de la relación entre gasto cardiaco y carga de trabajo

$\Delta\text{CI}/\Delta\text{W}$: pendiente de la relación entre índice cardiaco y carga de trabajo

$\Delta\text{VS}/\Delta\text{VO}_2$: pendiente de la relación entre volumen sistólico y consumo de oxígeno

$\Delta\text{VS}/\Delta\text{W}$: pendiente de la relación entre volumen sistólico y carga de trabajo

3DBII: índice de bullas tridimensional

6MWD: distancia caminada en seis minutos

AT: umbral anaeróbico

ATS: *American Thoracic Society*

BALT: tejido linfoide asociado al bronquio

BMI: índice de masa corporal

BR: reserva ventilatoria

C1I: clase 1 de bullas

C2I: clase 2 de bullas

C3I: clase 3 de bullas

C4I: clase 4 de bullas

CAE: condensado del aire exhalado

CAT: *COPD Assessment Test*

CI: índice cardiaco

CO: gasto cardiaco

COHb: carboxihemoglobina

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud

DE: desviación estándar

DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono

e': onda diastólica mitral precoz

EELV: volumen pulmonar tele-espiratorio

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EqCO₂: equivalente ventilatorio de dióxido de carbono

EqO₂: equivalente ventilatorio de oxígeno

ERS: *European Respiratory Society*

f: frecuencia respiratoria

FENO: fracción exhalada de óxido nítrico

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FFMI: índice de masa libre de grasa o masa magra

FMI: índice de masa grasa

FRC: capacidad residual funcional

FVC: capacidad vital forzada

FWHM: anchura total a mitad de pico

GesEPOC: Guía Española de la EPOC

GLI: *Global Lung Initiative*

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

GSH: glutatión

GSX-1: glutatión peroxidasa-1

HAV: volumen de alta atenuación

HCO₃⁻: bicarbonato

HD: hiperinsuflación dinámica

HR slope: pendiente de respuesta cardiovascular al ejercicio

HR: frecuencia cardiaca

HR: *hazard ratio*

HRR: reserva cardiaca

hs-PCR: proteína C reactiva de alta sensibilidad

hs-tnT: troponina T cardiaca de alta sensibilidad

IC: capacidad inspiratoria

IC95%: intervalo de confianza al 95%

IL: interleucina

iPAQ: cuestionario internacional de actividad física

IVS: septo interventricular

KCO: cociente capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono/volumen alveolar

LAA: área de la aurícula izquierda

LAV: volumen de baja atenuación

LVEDD: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo

LVEDV: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo

LVESD: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo

LVESV: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo

LVPW: pared posterior del ventrículo izquierdo

MIP-1 α : proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa

MLD: densidad pulmonar media

MMP: metaloproteinasas

MRC: Medical Research Council

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal

OR: *odds ratio*

P: percentil

PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono

PaO₂: presión arterial de oxígeno

PEEP: presión positiva al final de la espiración

PIIINP: procolágeno tipo III N-terminal

PI_{max}: presión inspiratoria máxima

PSAP: presión sistólica en la arteria pulmonar

RAA: área de la aurícula derecha

RV: volumen residual

S: subrango

SGRQ: cuestionario respiratorio St George

SpO₂: saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría

ST-2: receptor *toll-like* soluble-2

SV: supraventriculares

TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo

TGF-β: factor de crecimiento transformante

TLC: capacidad pulmonar total

TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa

UH: unidades Hounsfield

V: ventriculares

VD/VT: relación espacio muerto/volumen corriente

VE: ventilación minuto

VI: ventrículo izquierdo

VPT: volumen pulmonar total

VS: volumen sistólico

VT: volumen corriente

W: potencia o trabajo

IX. APÉNDICE